ORSAY
Série A N°
151

THÉSE

présentée

A L'UNIVERSITÉ DE PARIS-SUD

CENTRE D'ORSAY

pour obtenir le titre de

DOCTEUR-INGENIEUR

par

Jean-Philippe LE FORESTIER

Euphorbiacées à alcaloïdes du Congo-Brazzaville. Etude chimique des alcaloïdes de l'Alchornea hirtella Benth. et de l'Alchornea floribunda Muell. Arg.

Soutenue le 15 Décembre 1971 devant la Commission d'Examen

S. DAVID — Président

M. FÉTIZON — Examinateurs

R. GOUTAREL

THÉSE

présentée

A L' UNIVERSITÉ DE PARIS-SUD

CENTRE D'ORSAY

pour obtenir le titre de

DOCTEUR - INGENIEUR

par

Jean-Philippe LE FORESTIER

Euphorbiacées à alcaloïdes du Congo-Brazzaville. Etude chimique des alcaloïdes de l'Alchornea hirtella Benth. et de l'Alchornea floribunda Muell. Arg.

Soutenue le 15 Décembre 1971 devant la Commission d'Examen

S. DAVID	Président
M. FÉTIZON	Examinateurs
R. GOUTAREL	

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A MONSIEUR SERGE DAVID

Professeur à la Faculté des Sciences d'Orsay

qui m'a fait l'honneur de présider
le jury de cette thèse

A MONSIEUR MARCEL FETIZON

Professeur à la Faculté des Sciences d'Orsay

A MONSIEUR ROBERT GOUTAREL

Directeur de Recherche au Centre National
de la Recherche Scientifique

qui ont accepté de juger ce travail

En hommage de respectueuse gratitude.

○

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550026_0057

A MONSIEUR MAURICE-MARIE JANOT

Membre de l'Institut
Membre de l'Académie Nationale de Médecine
Directeur de l'Institut de Chimie des Substances
Naturelles du Centre National de la Recherche Scientifique
Professeur à la Faculté de Pharmacie de Paris

qui a bien voulu m'accueillir en
en stage dans son laboratoire et
m'a prodigué tant de marques
d'intérêt

En témoignage de respectueuse et profonde gratitude.

A MONSIEUR ROBERT GOUTAREL

Directeur de Recherche au Centre National
de la Recherche Scientifique

qui m'a confié le sujet de cette thèse
et n'a cessé d'en guider la réalisation
avec grande bienveillance et grande
compétence

En témoignage de profond attachement
et de vive reconnaissance.

A MADAME FRANCOISE KHUONG-HUU

Maître de Recherche au Centre National
de la Recherche Scientifique

qui m'a permis de mener à bien ce travail, m'a toujours dirigé et conseillé avec grande compétence

En témoignage de sincère gratitude.

A MA MERE

A MA FEMME

A MES ENFANTS

A MA FAMILLE

A MES AMIS

AVANT-PROPOS

Depuis de nombreuses années, Monsieur le Professeur JANOT et Monsieur R. GOUTAREL se sont spécialisés dans l'étude des substances naturelles et, plus particulièrement, dans celle des plantes à alcaloïdes.

Dans le cadre de ces recherches, ils ont bien voulu me confier, sous la direction de Madame F. KHUONG-HUU, l'investigation des alcaloïdes des Euphorbiacées du Congo-Brazzaville et l'étude chimique d'alcaloïdes extraits des écorces de racines, des écorces de tronc et des feuilles de l'Alchornea floribunda Muell. Arg. et de l'Alchornea hirtella Benth.

Avant de commencer cet exposé, je tiens à remercier :

- Le Centre National de la Recherche Scientifique et la Faculté des Sciences de Brazzaville pour la réalisation matérielle de ce travail ;

- M. A. BOUQUET, Directeur de l'O.R.S.T.O.M. à Brazzaville qui m'a fait profiter de sa grande connaissance des plantes médicinales du Congo et m'a communiqué le résultat de ses investigations sur de nombreuses Euphorbiacées ;

- MM. R. ROUX et F. HALLE, Maîtres de Conférence de Botanique à la Faculté des Sciences de Brazzaville et M. P. SITA, botaniste à l'O.R.S.T.O.M., qui m'ont procuré de nombreux échantillons d'Euphorbiacées ;

- Mme CESARIO et le service de cristallochimie de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles, pour la communication de leurs travaux en cours de publication sur l'analyse cristallographique du bromométhylate d'alchornéine à l'aide des Rayonx X ;

- MM. A. ESCAUT, R. BESSELIEVRE et le service d'Extraction de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles ;

- Mmes L. ALAIS et A. KORNPROBST pour l'exécution des spectres de R.M.N. ;

- MM. B.C. DAS et P. LONGEVIALLE pour l'aide apportée dans l'interprétation du spectre de masse de l'alchornéine et le service de spectrométrie de masse de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles pour l'exécution des spectres de masse ;

- Le service de Microanalyse de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles.

Je tiens également à remercier :

- Tous les membres du service du Professeur M.-M. JANOT de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles et plus particulièrement mes camarades de laboratoires :

Mmes D. HERLEM, A. MILLIET, M.J. MAGDELEINE et M. M. BENECHIE, qui m'ont aidé et conseillé à des titres divers ;

- Tous les membres de la Faculté des Sciences de Brazzaville et plus particulièrement :

MM. R. GAUTRON, Directeur du Service de Chimie, R. BRUNEL, ancien Directeur du Service de Chimie, et mes camarades du service de Chimie : Mlle M. VILAREM, MM. J. SANTAMARIA et J.P. LARUE.

Le plan adopté pour l'exposé de ce travail est le suivant :

AVANT-PROPOS

PARTIE THEORIQUE

Chapitre I — Les Euphorbiacées du Congo-Brazzaville - Teneur en alcaloïdes.

Chapitre II — Généralités sur le genre Alchornea
Rappel ethnobotanique
Rappel chimique

Chapitre III Détermination de la structure de l'alchornéine
- Données physiques
- Etude chimique
- Synthèse de l'isopropyl-4 méthoxy-3 imidazolidone-2 (R,S)
- Détermination de la configuration absolue de l'alchornéine

Chapitre IV Détermination de la structure de l'isoalchornéine
- Données physiques
- Etude chimique

PARTIE EXPERIMENTALE

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

Chapitre I

LES EUPHORBIACÉES DU CONGO-BRAZZAVILLE

TENEUR EN ALCALOÏDES

De nombreux type d'alcaloïdes ont été extraits au cours des dix dernières années des plantes de la famille des Euphorbiacées (1). Celle-ci est très bien représentée au Congo-Brazzaville: une quarantaine de genres (dont une dizaine à latex) et une centaine d'espèces (dont une quinzaine à latex).

Ces Euphorbiacées du Congo-Brazzaville ont été répertoriées par le service d'Ethnobotanique de l'O.R.S.T.O.M. et le service de Botanique de l'Ecole des Sciences de Brazzaville.

Plus de 30 genres et environ 70 espèces ont été testés du point de vue des alcaloïdes, soit par le service Ethnobotanique de l'O.R.S.TO.M., soit par notre service (les Euphorbiacées à latex ne contiennent, en général, pas d'alcaloïdes et ne font pas l'objet de nos propres recherches chimiques).

Une grande partie des tests effectués par le service de l'O.R.S.T.O.M. a été réalisée sur le terrain, tests qualitatifs destinés à déterminer la présence et la plus ou moins grande abondance d'alcaloïdes. Les résultats obtenus ont été, en partie, publiés dans la thèse de BOUQUET (2) ou les rapports d'activité de l'O.R.S.T.O.M. (3).

Notre service a analysé une cinquantaine d'espèces et les essais sur le terrain ont été complétés par des dosages d'alcaloïdes totaux en laboratoire et par des tests analytiques (chromatographies sur couche mince) ayant pour objet d'évaluer le nombre, l'importance relative et les possibilités de séparation des alcaloïdes extraits de chaque espèce. Nous avons procédé de la manière suivante pour les extractions d'alcaloïdes :

Essais sur le terrain : Les échantillons récoltés sont coupés en petits morcaux et broyés dans un mortier avec un peu de sable et d'acide chlorhydrique normal ; après filtration, une réaction positive aux réactifs de Mayer et de Draggendorf indique la présence probable d'alcaloïdes, ceux-ci étant précipités sous forme d'iodomercurates et d'iodobismuthates.

Essais qualitatifs : Les différentes parties de la plante (feuilles, écorces de tronc ou de tiges, écorces de racines) sont séparées, séchées et finement broyées. Les parties riches en graisses et en chlorophylle (feuilles et tiges) sont dégraissées à l'éther de pétrole. Les alcaloïdes sont déplacés de leurs combinaisons naturelles par alcalinisation par du carbonate de sodium à 10%, puis extraits en soxhlet par du chlorure de méthylène. Les extraits sont concentrés. Le résidu obtenu est repris par de l'éther et extrait par une solution aqueuse saturée d'acide sulfamique. La solution aqueuse est lavée à l'éther. Les sulfamates d'alcaloïdes formés, hydrosolubles, sont traités par de l'ammoniaque concentrée. Les bases libérées sont extraites par du chlorure de méthylène. La phase organique est lavée par une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. Par évaporation du chlorure de méthylène sous pression réduite, on obtient les bases brutes.

Le tableau ci-après réunit les Euphorbiacées répertoriées au Congo-Brazzaville. Pour celles qu'il nous a été possible d'examiner, les différentes parties des plantes étudiées sont, en général, désignées par F (feuilles), E. T. (écorces de tronc), E.R. (écorces de racine), P.L. (plante entière) ; le rendement est donné en grammes de bases brutes par kilogramme de plante séchée et broyée

. Les noms vernaculaires correspondent, en général, aux dialectes des localités dans lesquelles la plante a été récoltée.

Nom	Noms vernaculaires	Lieu de récolte de l'échantillon		Mayer	Draggendorf	Rdt. g/kg
Alchornea cordifolia (Schum. et Thonn.) Müll. Arg.	Bunzila, Mubundzila (Laadi)	Forêt de la Djoumouna	F ET ER	± - -	- - -	0,3
Alchornea floribunda (1) Müll. Arg.	Mutientienga (Laadi) Ondjoudjouani (Mbeti) Mulolongo (Yoombe)	Forêt du Mayombe (environs de Mvouti)	F ET ER	+ + +	+ + +	4,8 1,6 1,75
Alchornea hirtella Benth.	Mumbua Mbua (Sanga)		F ET ER	+ + +	+ + +	0,2
Anthostema Aubryanum Baill. (latex)	Ndulu, Mubulu (Vili)	environs de Kinkaka	F	-	-	
Anthostema senegalens A. Juss. (latex)						
Antidesma lacinatum Müll. Arg.	Kininga (Yoombe)	Forêt de la Tsiama	F ET	- -	- -	

Antidesma membranaceum Müll. Arg.						
Antidesma ripicola J. Léonard		Bords du Djoué	F ET ER	- - -	- - -	
Antidesma venosum E. Mey			F ET ER	- - -	- - -	
Bridelia atroviridis Müll. Arg.	Kolokoto (Laadi)					
Bridelia feruginea Benth.	Kolokoto (Laadi)	Forêt de la Tsiama	PE	±	±	0,8
Bridelia grandis Pierre ex. Hutch. Subsp. pubercula J. Léonard	Kolokoto (Laadi)	Forêt de la Tsiama	F ER			
Bridelia micrantha (Hoshst.) Baill.	Kolokoto wasangi					

Bridelia ripicola	Kolokoto (Laadi)	Forêt de la Tsiama	F ET	- -	- -	
Chaetocarpus africanus Pax.	Bandja (Makoua)	Village Abela Route Makoua Kellé	F ET ER	- - -	- - -	
Cleistanthus itsogensis Pellegr.						
Cleistanthus kasdiensis J. Léonard						
Cleistanthus mildbraedii Jabl.						
Cleistanthus ripicola J. Léonard		Ile Mbamou	F ET ER	- - -	- - -	
Codiaeum variegatum (L.) Blume (latex)						
Croton dybowskii (Hutch.)						

Croton haumanianus J. Léonard	Saku (Laadi)	Station O.R.S.T.O.M.	F ET ER	+ + +	+ + +	
Croton longiracemosus Hutch.	Libimbi (Vili)					
Croton mayumbensis J. Léonard	Otiundoo (Makoua)	Village Abela Route Makoua Kellé	ET ER	+ +	+ +	1,0 0,8
Croton sylvaticus Hochst. ex Krauss.						
Crotonogyne manniana Müll. Arg. Subsp. congolensis J. Léonard			F ET ER	- - -	- - -	
Cyatrogyne virides		Forêt de la Djoumouna	PE	+	+	0,3
Cyttaranthus congolensis J. Léonard		Forêt de la Djoumouna	F tiges + ER	- -	- -	0,7
Dichostema glaucescens Pierre (latex)	Ottatandi (Makoua)	Village Oyoue II - Route de Maloua-Kellé	F ET ER	- - -	- - -	

Discoglypremna caloneura (Pax.) Prain	Buku (Yaa)					
Drypetes af. Aylmeri Hutch. et Dalz.						
Drypetes capillipes (Pax.) Pax. et K. Hoffm.	Suala (Laadi)					
Drypetes gossweilleri S. Moore Pax.		Mbomo	ET ER	+ +	+ +	0,3 0,4
Drypetes leonensis Pax.						
Drypetes species	Lingoro Likouyou (Makoua)	Village Oyoue II - Route de Makoua-Kellé	F ET	- -	- -	
Duvignaudia inopinata (Prain) J. Léonard	Olileli (Mbeti)	Village Obeli I Route Kellé-Frontière du Gabon	F ET ER	- - -	- - -	
Elaephorbia drupifera (Thonn.) Stapf. (latex)	Mbisi (Laadi)					
Erythrococca anomala (Juss. et Poir.) Prain		Ile Mbamou	F ET ER	+ + +	+ + +	

Erythrococca chevalieri (Beille) Prain	Nzieki (Laadi)	Brazzaville	F ET ER	+ + +	+ + +	
Erythrococca welwitschiana (Mull. Arg.) Prain	Nzieki (Laadi)					
Euphorbia cervicicornu (Baill) latex	Ose (Koyo)	Otende	PE	-	-	
Euphorbia hermantiana (Lemaire) latex	Mumdumbu (Laadi)					
Euphorbia hirta (Linn.) latex	Laganzu (Laadi)					
Euphorbia thymifolia (Linn.) latex						
Euphorbia macrophylla (latex)	Ndouma (Mbeti)	Village Obeli I Frontière du Gabon	PE	-	-	
Euphorbia tirucalli (Linn.) latex	Lala (Laadi)	Brazzaville (jardins)	PE	-	-	
Euphorbia tisserantii A. Chev. Sillans (latex)	Ole (Makoua)	Village Ottende - Route de Mahoua-Fort-Rousset	PE	-	-	

Grossera macranta (Pax)	Bodaba (Babinga)	Route Dolisie-Mvouti	F	+	+	0,8
Hura crepitans (Linn.) latex		Jardin botanique de Brazzaville	F tiges	± ±	± ±	0,23 0,36
Hymenocardia acida (Tul.)	Ngeté, Mugete (Laadi)	Station O.R.S.T.O.M.	F ET ER	- - ±	- - ±	
Hymenocardia ulmoïdes (Oliv.)	Ntsanga (Laadi)	Station O.R.S.T.O.M.	F ET ER	- - -	- - -	
Jatropha multifida (latex)		Jardin botanique de Brazzaville	F	-	-	
Keayodendron bridelioïdes Léandri	Mbondo (Babinga)					
Lingelsheimia species	Mubanguku (Nsada)	Komono	F ET ER	- + +	- + +	
Macaranga angolensis Müll. Arg.	Yungu (Bondjo)					

Macaranga barteri (Mull. Arg.)	Esomba (Mbosi)					
Macaranga monandra (Mull. Arg.)	Pombolo (Bongili)	Village Abela Route Makoua Kellé	F ET ER	- - -	- - -	
Macaranga rosea Pax.		Station O.R.S.T.O.M.	F ET ER	- - -	- - -	
Macaranga schweinfurthii Pax.			ET ER	- -	- -	
Macaranga spinosa Mull. Arg.	Nsasa ; Musasa (Laadi)	Station O.R.S.T.O.M.	ET ER	- -	- -	
Maesobotrya barteri (sensu lato)	Mukuba (Laadi)	Forêt de la Tsiama	F ET	- -	- -	
Maesobotrya cordulata J. Léonard	Otchimbo (Mboko)	Mbomo Route Etumbi-Gabon	F ET ER	- - -	- - -	
Maesobotrya dusenii (Pax.) Hutch.	Kisifa (Beembe)					

Maesobotrya floribunda Benth. var. vermeuleni (de Wild) J. Léonard	Dikokatshie (Enyélé)					
Mallotus oppositifolius Müll. Arg.	Mudzindo (Bondjo)					
Mallotus subulatus Müll. Arg.	Nkunkuma (Laadi)	Foulakari	F ET ER	- - +	- - +	
Manniophytum fulvum Müll. Arg.	Nkusa (Laadi)	Forêt de la Tsiama	F ET	±	±	0,2
Maprounea africana Müll. Arg.	Munsangula, Nsangula (Laadi)	Forêt de la Tsiama	F ET	±	±	0,32
Maprounea membranacea Pax. et K. Hoffm.	Otsiesi (Mbeti)	Village Obeli I Route Kellé - Frontière du Gabon	F ET ER	- - -	- - -	
Micrococca mercurialis Benth.	Lazé (Laadi)					
Microdesmis haumaniana J. Léonard	Nkaadi (Laadi)					

Microdesmis puberela Hook. f. ex. Planch.	Nkaadi (Laadi)	environs de Brazzaville	F ET+ ER	- -	- -	0,2
Microdesmis Species	Nkaadi (Laadi)	environs de Brazzaville	F ET+ ER	- -	- -	0,15
Neoboutonia africana Muell. Arg.	Nvulu Masi (Vili)	Komono	ET ER	- -	- -	
Phyllanthus amarus Shum. et Thonn.	Mundziri (Laali)	Côte d'Ivoire				
Phyllanthus discoïdeus Müll. Arg. (1)			F	+	+	2,1
Phyllanthus mullerianus (O. Kuntze) Exell.	Bulongo (Enyeli)					
Phyllanthus af. polyanthus Pax.	Bokanibu (Bokiba)					
Phyllanthus reticulatus Poir.		Congo-Brazzaville	F ET+ ER	± +	± +	0,3 0,3

Plagiostiles africana Müll. Arg.) Prain (latex)	Ebvoula (Makoua)	Village Mdongo Route Makoua-Kellé	F ET ER	- - -	- - -	
Pycnocoma af. chevallieri Beille.	Etombo (Bondjo)					
Pycnocoma minor Müll. Arg.	Elolo (Makoua)	Oyoue II - route Makoua-Kellé	F ET ER	+ + +	+ + +	
Ricinodendron heudelotii (Baill.) Pierre ex Heckel. subsp. africanum (Müll. Arg.) Léonard	Musangala (Vili)	Forêt de la Tsiama	F ET	± -	± -	0,57
Sapium cornutum Pax.	Ntiti ; Mutiti (Laadi)	Congo-Brazzaville	F ET ER	± ± ±	± ± ±	0,46 0,4 0,27
Sapium ellipticum (Hochst. ex Krauss.) Pax	Kinkeni (Laadi)					
Tetrorchidium congolense J. Léonard	Mutélé (Teke)	Komono	F ET ER	- + +	- + +	

Tetrorchidium didymostemon Pax et K. Hoffm. (latex)	Omamaye (Makoua)	Village Oyoué II - Route de Makoua-Kellé	F ET ER	+ + +	+ + +	
Thecacoris lucida (Pax) Hutch.	Pindza (Teke)					
Thecacoris species		Forêt de la Djoumouna	PE	-	-	
Uapaca Guineensis Müll. Arg.	Essengui (Makoua)	Route Dimonica Mvouti	F ER	- -	- -	
Uapaca heudelotii Baill.			F	-	-	
Uapaca paludosa Aubr. et Léanchi	Sanwi, Musawi (Yoombe)					

Chapitre II

GÉNÉRALITÉS SUR LE GENRE ALCHORNEA

Parmi les Euphorbiacées mentionnées dans le tableau du chapitre I, le genre Alchornea a retenu notre attention et fait l'objet d'investigations chimiques plus poussées. Les Alchornea sont des arbustes des contrées équatoriales et tropicales. Au Congo-Brazzaville, trois espèces sont représentées (4) : l'Alchornea cordifolia Muell. Arg., l'Alchornea floribunda Muell. Arg. et l'Alchornea hirtella Benth.

L'Alchornea cordifolia est une plante assez commune au Congo. Elle pousse dans les brousses secondaires, les recrûs forestiers, les formations arborées de savane, les régions périodiquement inondées.

L'Alchornea floribunda et l'Alchornea hirtella se rencontrent assez fréquemment dans les sous-bois des grandes forêts denses, en particulier dans le Mayombe à 350km de Brazzaville. Ce sont des arbustes pouvant atteindre une dizaine de mètres, assez facilement reconnaissables à leurs feuilles.

Rappel ethnobotanique

Ces divers Alchornea sont utilisés en Médecine populaire. Selon BOUQUET (3), l'Alchornea cordifolia est utilisé pour la guérison des affections bronchiques, des affections intestinales, des plaies, des vaginites et des caries dentaires. Il est peu probable que ces propriétés thérapeutiques soient le fait des alcaloïdes, étant donnée la très faible teneur de ceux-ci.

L'Alchornea floribunda et l'Alchornea hirtella, qui portent très souvent les mêmes noms vernaculaires, sont employés indifféremment pour guérir des affections très diverses : teignes, troubles ovariens, affections gastro-intestinales, surtout lorsque l'origine attribuée à ces maux est surnaturelle. Certaines populations leur confèrent un caractère sacré lors des initiations.

Au Congo-Kinshasa, l'Alchornea floribunda est l'aphrodisiaque par excellence, utilisé également pour ses propriétés excitantes et énivrantes (5, 6).

RAYMOND-HAMET (7) a étudié les effets d'une décoction de poudre de racine d'Alchornea floribunda sur le chien anesthésié. Il a qualifié cette drogue de sympathicosthénique parce qu'elle augmente la sensibilité du système nerveux sympathique à son excitant physiologique, l'adrénaline.

Ces activités sont probablement dues aux alcaloïdes de ces plantes. Une récente étude pharmacodynamique (8) des bases sous forme de tartrates a montré une action vagolytique intense et une forte inhibition du péristaltisme intestinal chez le chien anesthésié. Ces substances rendent le système nerveux sympathique plus sensible à ses excitants naturels ou artificiels.

Rappel chimique

L'action aphrodisiaque de ces plantes avait d'abord été attribuée à la présence de yohimbine (9), mais des travaux ultérieurs (10) ont permis de conclure à l'absence de yohimbine dans les écorces d'Alchornea floribunda.

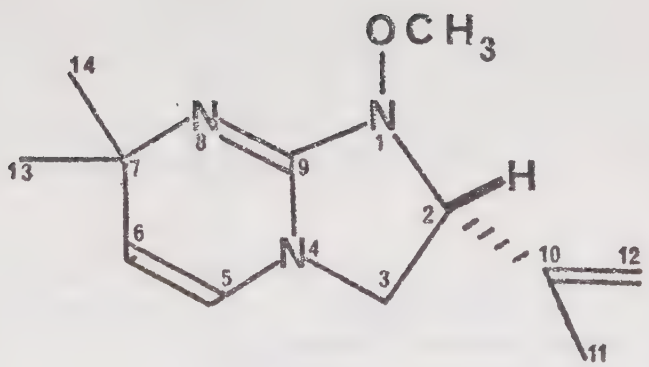
Plus récemment, un groupe de chercheurs australiens (11) a isolé de l'Alchornea javanensis (Bl.) Muell. Arg., quatre alcaloïdes : deux guanidines et deux dérivés de l'imidazo-[1,2-a] pyrimidine.

Les substances que nous avons extraites d'échantillons d'Alchornea floribunda et d'Alchornea hirtella sont du même type que ces deux derniers.

Nous avons étudié des écorces de tronc d'Alchornea hirtella, des écorces de racine, des écorces de tronc et des feuilles d'Alchornea floribunda et isolé deux nouveaux alcaloïdes, l'alchornéine et l'isoalchornéine dont l'étude chimique fait l'objet de ce travail.

Chapitre III

DÉTERMINATION DE LA STRUCTURE DE L'ALCHORNÉINE



1 Alchornéine

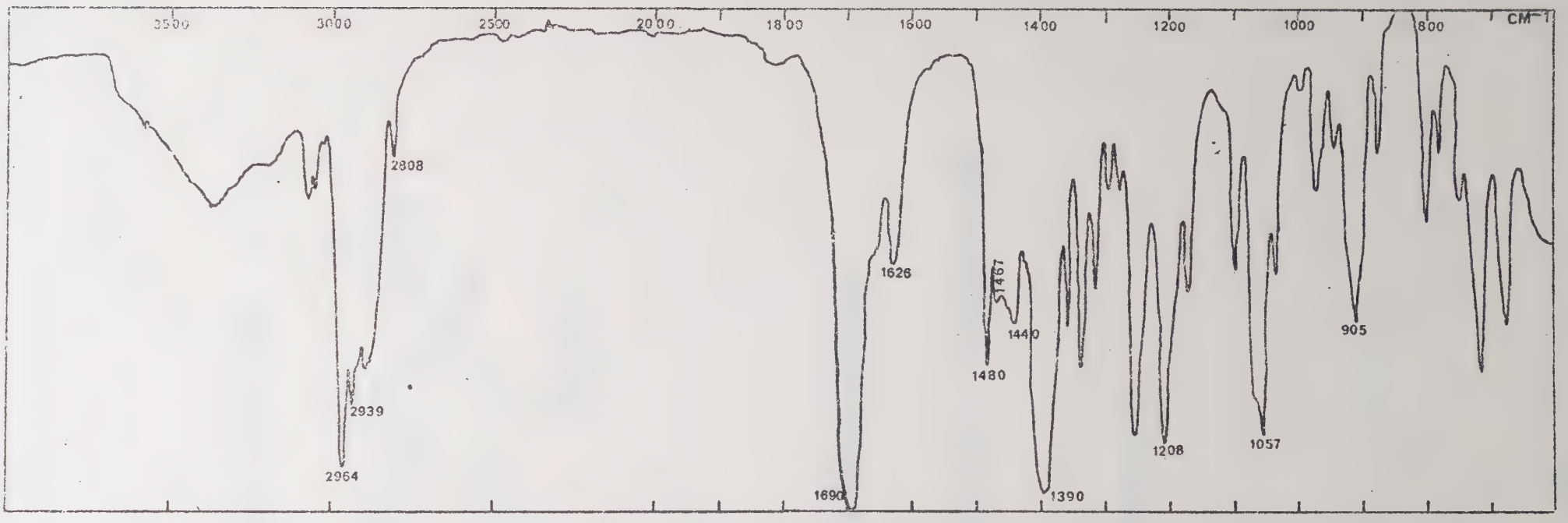


Figure 1

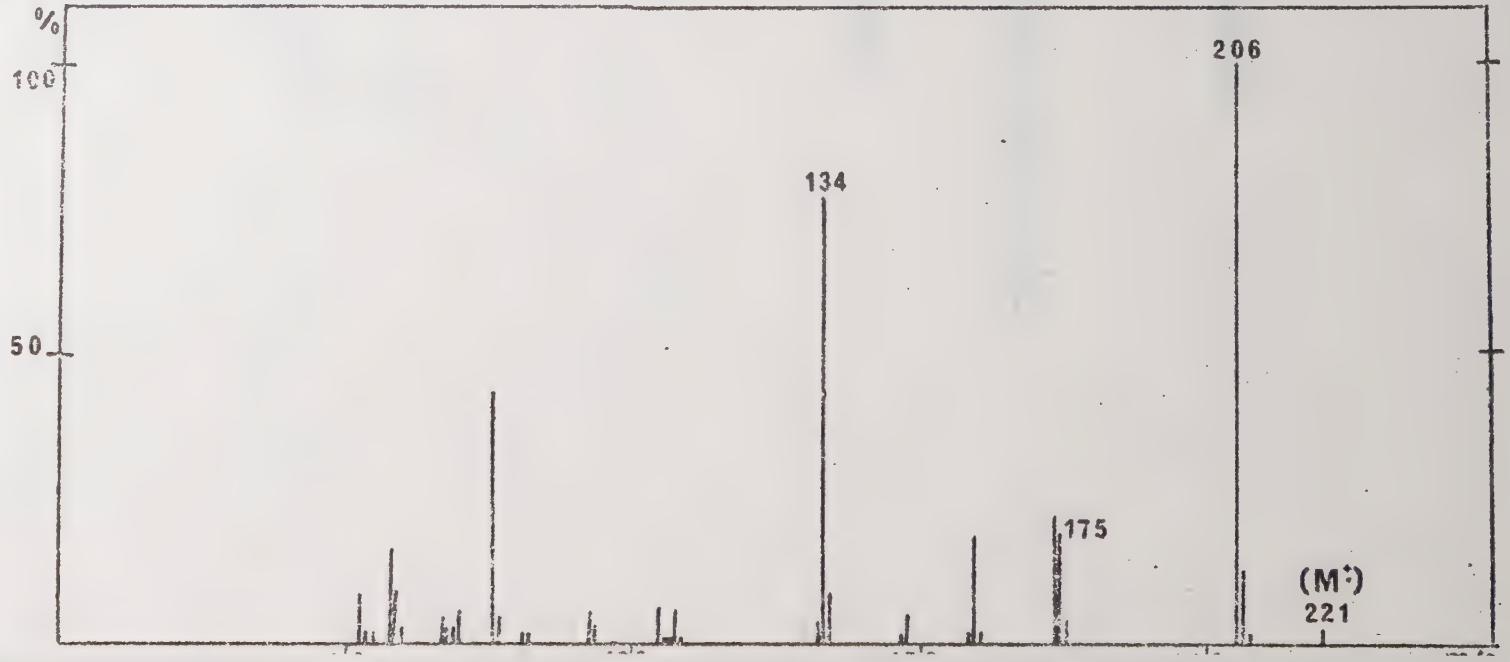


Figure 2

DONNEES PHYSIQUES

L'alchornéine, 1, se présente à l'extraction sous forme d'une huile, cristallisant après plusieurs semaines de repos, F 43°, c'est un composé optiquement actif : $[\alpha]_D$ - 105° ($CHCl_3$).

Son spectre UV est caractérisé par deux maximums d'absorption à 217 et 267 nm (ε 10600 et 3800).

Son spectre IR (fig. 1) présente une bande à 1690cm^{-1} qui correspond à la double liaison C=N d'une guanidine (12, 13), deux bandes à 1626 et 905cm^{-1} d'une double liaison éthylénique, une bande à 1390cm^{-1} d'un groupe gem-diméthyle. On note, d'autre part, les vibrations caractéristiques d'un groupe N-OCH_3 (14), 2939, 2808cm^{-1} (ν (OCH_3)), 1467 et 1440cm^{-1} (d-CH_3), 1208cm^{-1} (w-CH_3), 1057cm^{-1} (ν (CN) + ν (CO)).

L'analyse donne pour formule brute $C_{12}H_{19}ON_3$ en accord avec le spectre de masse (fig. 2) de l'alchornéine dont le pic moléculaire est à m/e 221. Le pic de base est à m/e 206, 1953 ($C_{11}H_{16}ON_3$) par perte d'un méthyle à partir du pic moléculaire. On note également des fragments à m/e 175 (M-15-31), perte de OCH_3 à partir du pic de base (m* 148,6) et à m/e 134 (M-15-31-41) perte de la chaîne isopropylénique (CH_2=C-CH_3) à partir du fragment m/e 175 (m* 102,6).

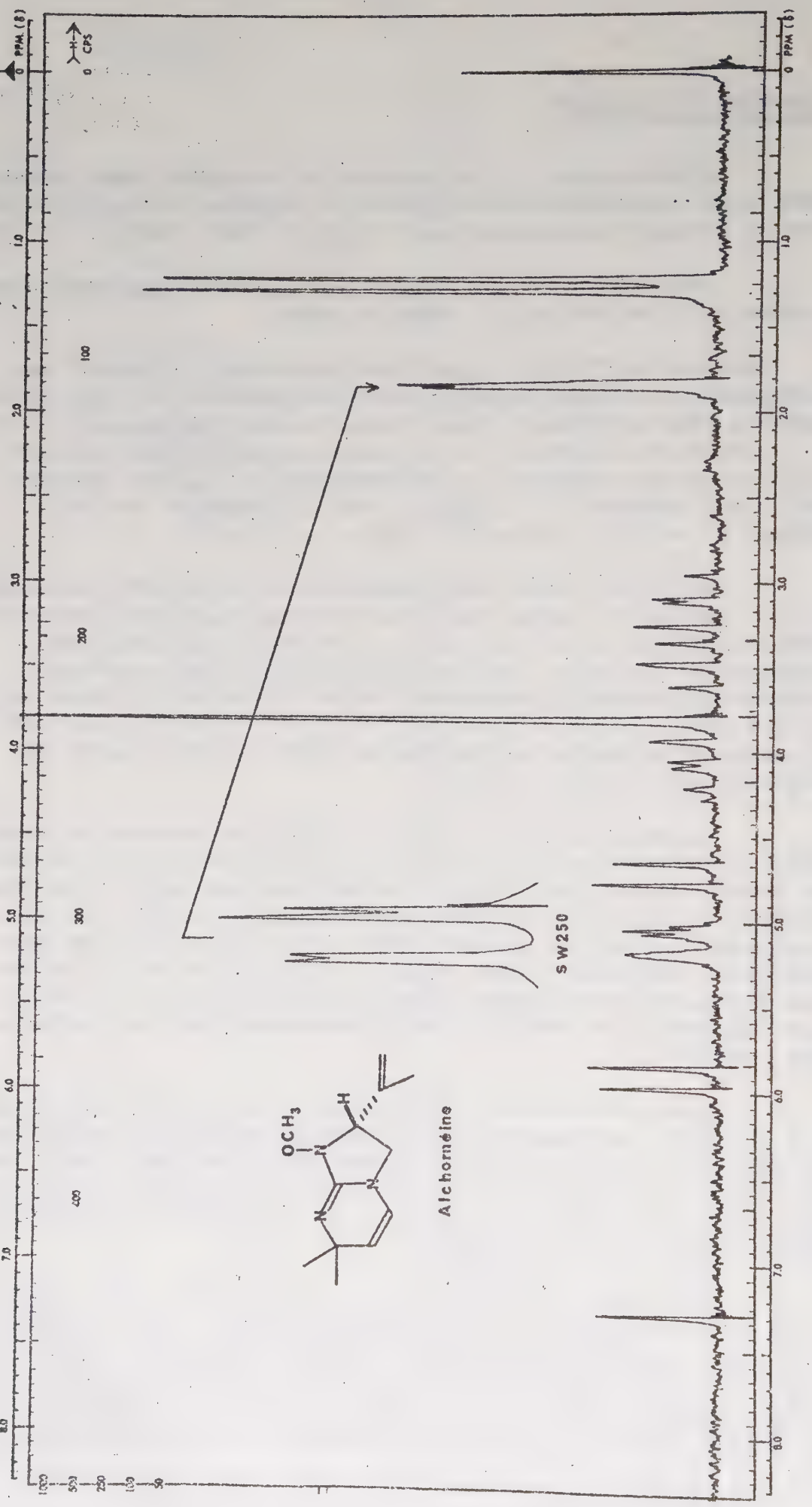
Le spectre de RMN (fig. 3) indique la présence de deux méthyles sur carbone tétrasubstitué (2s à 1,23 et 1,28), d'un méthyle sur double liaison, sous forme d'un multiplet par suite de couplages allyliques (m à 1,83), d'un groupe méthoxyle (s à 3,80), de trois hydrogènes formant un système ABC entre 2,93 et 4,20, de deux hydrogènes éthyléniques sous forme de 2 m à 5,03 et 5,16 et de deux hydrogènes éthyléniques formant un système AB (J=7,5Hz) correspondant à une double liaison disubstituée dont les deux protons sont cis.

Une irradiation à 1,83 transforme les 2 m à 5,03 et 5,16 en 2 d (J=1Hz) correspondant à un couplage gem d'une double liaison (15), par suppression des couplages allyliques entre les 3 protons sur C_{11} et les 2 hydrogènes sur C_{12} , indiquant la présence d'un groupe isopropylène. De même, une irradiation à 5,10 transforme le m à 1,83 en singulet.

Le système ABC entre 2,93 et 4,20 n'a pu être résolu à 100 MHz. Un spectre à 300 MHz* a été réalisé. Sur ce spectre, le système ABC se transforme en système AMX (fig. 4) donnant 2 dd à 3,13 (J=7,5Hz, J'=9,5Hz) et 4,05 (J=7,5Hz, J'=9,5Hz) et 1 t (J=7,5Hz) à 3,48. Le dd à 4,05 qui est le plus déplacé vers les champs faibles est attribué à l'hydrogène en 2. Ce déplacement

* Varian HR 300.

Figure 3


OCH3
H
N
N
N
Alchornéine
SW250
0 PPM (δ)
0 CPS
1.0
2.0
3.0
4.0
5.0
6.0
7.0
8.0
100
200
300
400
500
250
150
50

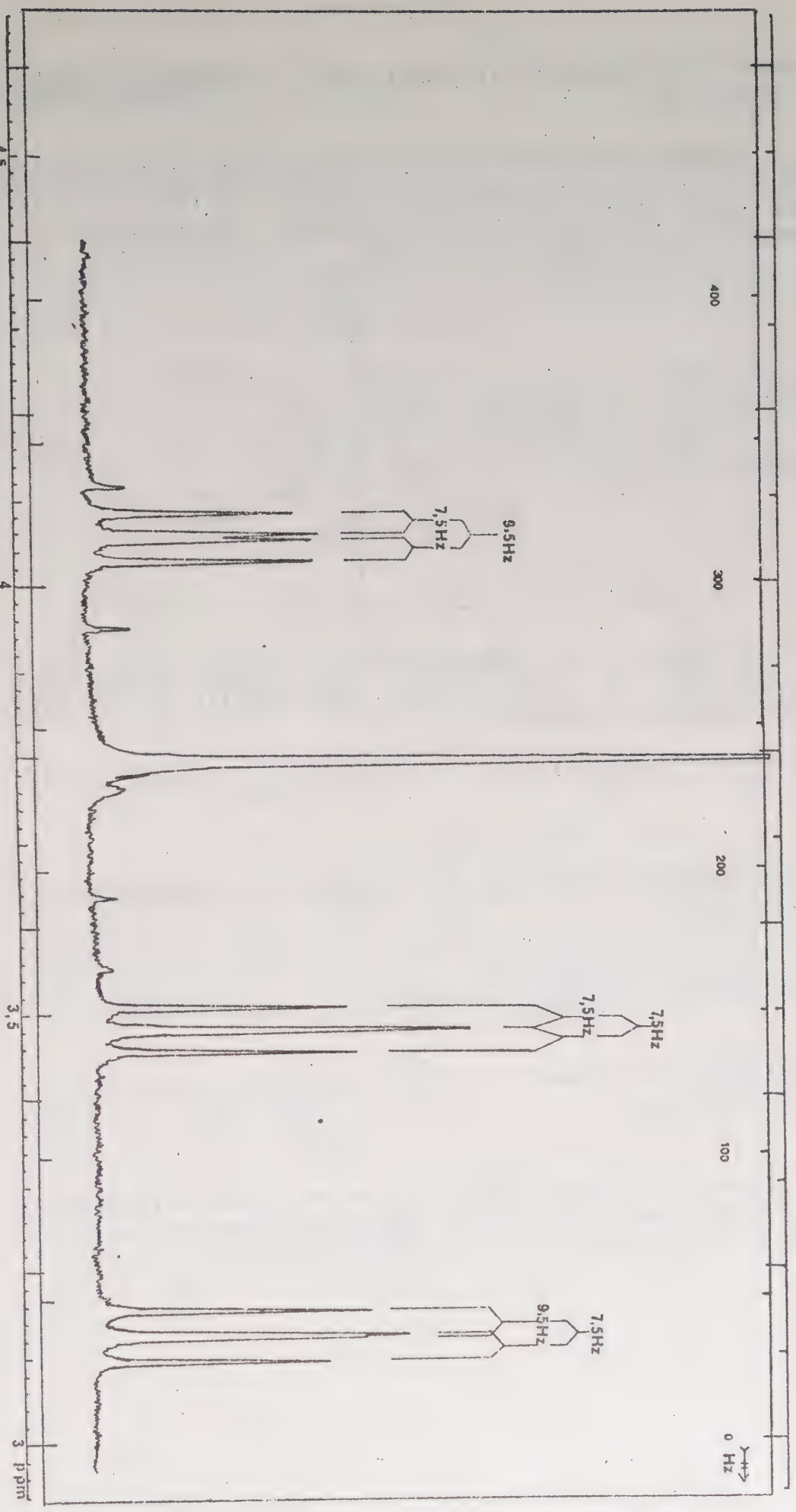


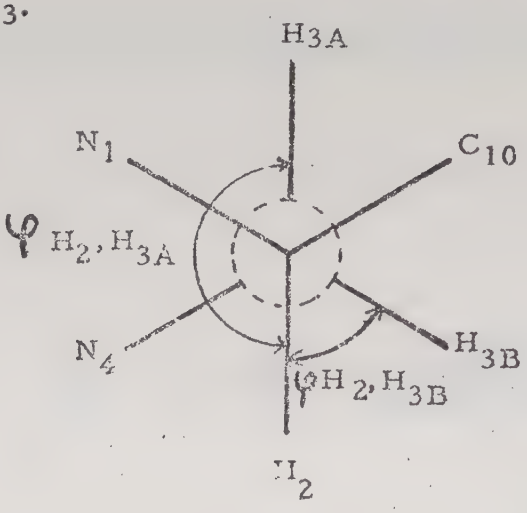
Figure 4

correspond à l'entourage de ce proton voisin de $NOCH_3$ et de la double liaison 10-12.

D'autre part, l'étude cristallochimique du bromométhylate d'alchornéine, à l'aide des Rayons X, a permis de calculer la valeur des angles dièdres (16) ci-dessous définis dans la projection de Newman suivant C_2C_3.

$\varphi_{H_2,H_{3A}} = 147°5$

$\varphi_{H_2,H_{3B}} = 35°6$



En supposant que ces angles sont conservés dans la molécule d'alchornéine en solution, selon KARPLUS (17), on doit avoir comme constantes de couplage :

$$7,7Hz > J_{H_2,H_{3A}} > 11,5Hz, \quad 5,3Hz > J_{H_2,H_{3B}} > 8Hz.$$

Nous attribuerons donc les constantes de couplage de la manière suivante :

$$J_{H_2,H_{3A}} = 9,5Hz, \quad J_{H_2,H_{3B}} = 7,5Hz, \quad J_{H_{3A},H_{3B}} = 7,5Hz,$$

ce qui entraîne que le signal à 3,13 est celui de H_{3A} et le signal à 3,48 celui de H_{3B}.

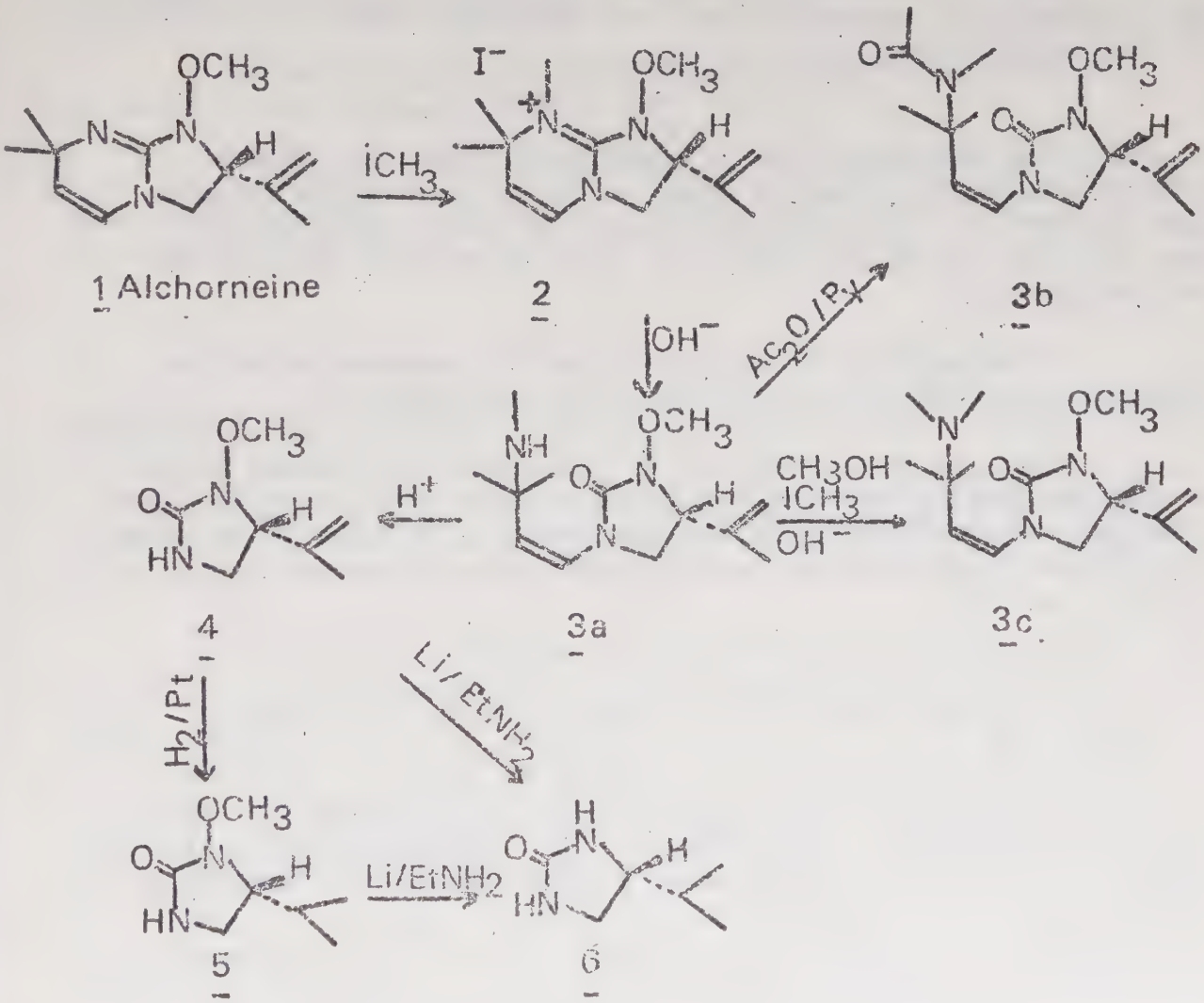
Tous ces éléments physiques sont en accord avec la formule 1 proposée pour l'alchornéine. Une étude chimique a permis de confirmer la structure de ce composé.

ETUDE CHIMIQUE

L'alchornéine donne un monotartrate, un monoiodométhylate et un monobromométhylate.

Une titration par l'acide perchlorique en milieu non aqueux (acide acétique) en présence de violet de méthyle (18) indique la présence d'une seule fonction basique qui est une caractéristique du système à 3 azotes des guanidines (19).

L'alchornéine ne s'acétyle pas ; elle n'est pas réduite par le borohydrure de sodium mais les réductions par l'hydrogène en présence de catalyseurs au platine ou au palladium, par l'alumino-hydrure de lithium ou par le lithium dans l'éthylamine conduisent à des mélanges complexes.



L'iodométhylate d'alchornéine, 2, traité en milieu alcalin, passage en solution méthanolique sur colonne de résine IRA 401/OH^- ou traitement par une solution méthanolique de méthanolate de sodium, donne un mélange d'alchornéine et du produit d'ouverture du cycle pyrimidique 3a. Ce composé de formule brute $C_{13}H_{23}O_2N_3$ a été isolé sous forme de tartrate cristallisé. Le spectre de masse confirme la masse moléculaire M^+ 253 soit une augmentation de 32 (CH_4O) par rapport à l'alchornéine. On note également des pics à m/e 238 (M-15), m/e 223 (perte de $NHCH_3$ à partir du pic moléculaire).

Le spectre IR montre une bande d'absorption à 1740cm^{-1} correspondant à la double liaison C=O d'une imidazolidone-2. Le spectre de RMN de 3a montre l'apparition d'un pic NCH_3, s à 2,30 et d'un proton NH échangeable par deutériation. Les 2 s du gem diméthyle sont transformés en 1 s à 1,25.

Par acétylation, le composé 3a donne un dérivé N-acétyl 3b, $C_{15}H_{25}O_3N_3$, caractérisé par son spectre de RMN.

Par méthylation par l'iodure de méthyle, on obtient l'amine tertiaire 3c, $C_{14}H_{25}O_2N_3$. Le spectre de masse du composé 3c confirme la masse moléculaire M^+ 267 et présente les pics m/e 252 (M-15) et 223 (M-44, perte de $N(CH_3)_2$ à partir du pic moléculaire).

L'iodométhylation de 3c n'a pas été possible du fait de l'encombrement apporté par le groupe gem-diméthyle.

Ces données confirment la présence d'une fonction amine secondaire dans le composé 3a. L'obtention de 3a à partir de l'iodométhylate d'alchornéine pourrait correspondre à l'hydrolyse d'un sel d'immonium quaternaire en carbonyle et amine secondaire (21) selon le schéma :

$$\left[R_2C{=}\overset{+}{N}RR'\right] \quad X^- \quad \xrightarrow{OH_2} \quad RNHR' \; + \; R_2C{=}O$$

L'hydrolyse acide (H_2SO_4, 4 N) de 3a conduit à l'isopropényl-4 méthoxy-3 imidazolidone-2, 4, $C_7H_{12}O_2N_2$ (M^+ 156), liquide neutre, constituant la partie imidazolidinique de l'alchornéine. Le processus d'obtention de 4 à partir de 3a peut être celui de l'hydrolyse acide des énamines (22), formation d'un immonium quaternaire par protonation du carbone en 6, migration de la double liaison 5-6 en 4-5, puis hydrolyse de l'immonium quaternaire.

On note dans le spectre IR du dérivé 4 une bande à 1740cm^{-1} du C=O d'une imidazolidine-2, les bandes C=C à 1650 et 910cm^{-1} et les bandes de vibrations du groupe $NOCH_3$.

Le spectre de RMN permet de constater la disparition de la chaîne aminée en C_5 et montre les signaux des protons de la partie imidazolidinique de l'alchornéine. La chaîne isopropylène (m du CH_3 à 1,83, 2 m du CH_2 exo à 5,05 et 5,16), les hydrogènes en 2 et 3 (système ABC entre 3,13 et 4,66), le groupement OCH_3 du $NOCH_3$ (s à 3,78). On note l'apparition d'un NH échangeable par deutériation.

L'hydrogénation catalytique de 4 en présence de catalyseur au platine conduit à l'isopropyl-4 méthoxy-3 imidazolidone-2, 5.

Le lithium dans l'éthylamine conduit, par hydrogénolyse du groupe N-OCH_3, à l'isopropyl-4 imidazolidone-2, 6, $[\alpha]_D$ + 22° $C_6H_{12}ON_2$ (M^+ 128), cristallisable dans l'acétone.

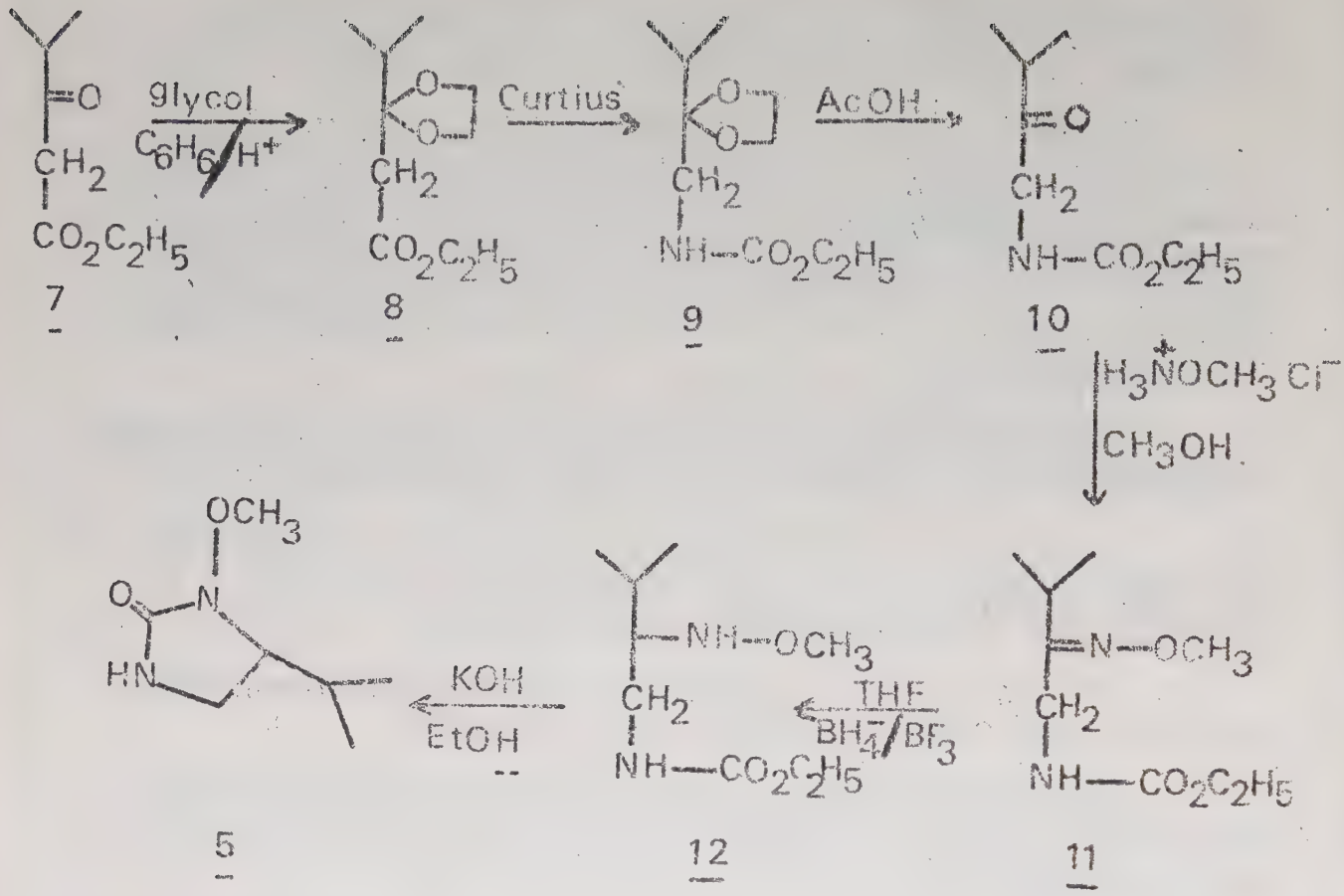
Ce composé 6 peut également être obtenu directement à partir de 4 par action du lithium dans l'éthylamine.

Ce dérivé 6 est caractérisé par son absorption IR (bande large à 1700cm^{-1} de C=O) et son spectre de RMN (disparition du signal du méthoxyle, les 2 NH donnent 1 m à 5,5).

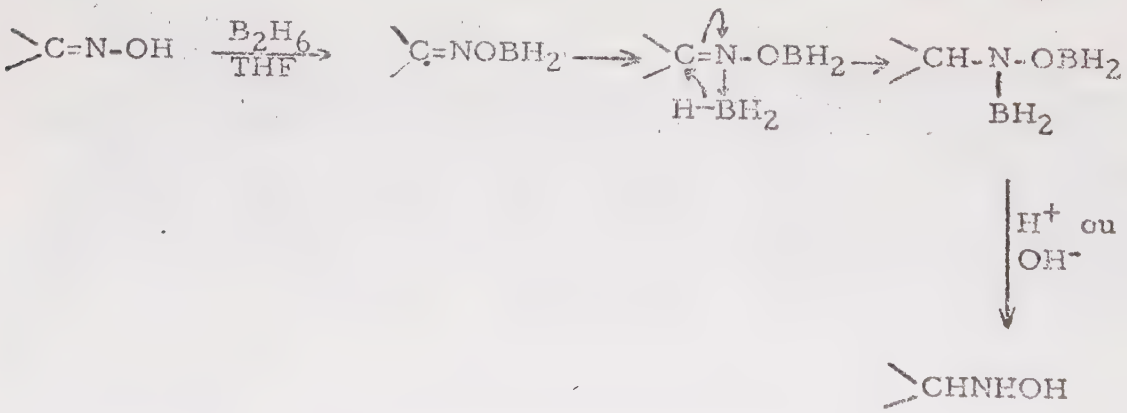
SYNTHESE DE L'ISOPROPYL-4 METHOXY-3 IMIDAZOLIDONE-2 (R,S)

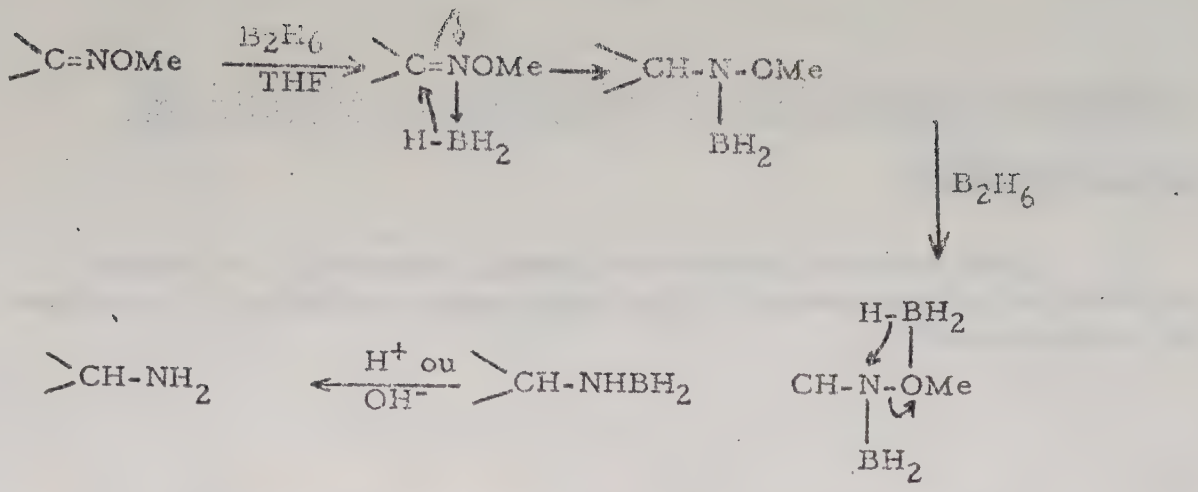
Afin de confirmer la présence d'un groupe $NOCH_3$ et la position en 2 de la chaîne isopropylène, en α du $NOCH_3$, la synthèse de l'isopropyl-4 méthoxy-3 imidazolidone-2 (R,S), 5, a été réalisée.

La matière première est le méthyl-4 oxo-3 pentanoate d'éthyle, 7, commercial. Après protection de la fonction cétone par dioxolanation, 8, une réaction de Curtius (23) conduit au méthyl-3 éthylènedioxy-2 n-butyl carbamate d'éthyle, 9. Après traitement en milieu acide, la fonction carbonyle est libérée et l'on obtient le méthyl-3 oxo-2 n-butyl carbamate d'éthyle, 10, $C_8H_{15}O_3N$ (M^+ 173) caractérisé par son spectre de RMN.



La méthoxime, 11, obtenue par action du chlorhydrate de méthoxyamine sur la cétone uréthane, 10, est réduite en méthoxyamine 12 par le diborane selon FEUER et coll. (24). Notons que, d'après ces auteurs, les oximes conduisent à température ordinaire aux hydroxylamines et les méthoximes aux amines primaires :

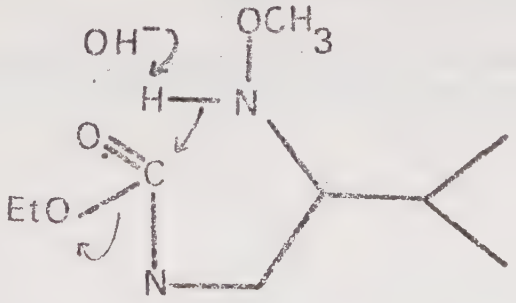




Or, l'action du diborane sur la méthoxime, 11, a conduit à un mélange d'amine primaire et de méthoxyamine. Cette différence de réactivité est sans doute le fait de l'encombrement autour de l'atome d'azote.

Notons aussi que le signal du groupe $NOCH_3$ dans le spectre de RMN des dérivés 11 et 12 a un déplacement chimique analogue à celui observé pour le $N\text{-}OCH_3$ de l'alchornéine et de ses dérivés.

La méthoxime, 12, traitée par une solution méthanolique de potasse 4 N conduit à l'isopropyl-4 méthoxy-3 imidazolidone-2 (R,S) identique au pouvoir rotatoire près, au dérivé 5 obtenu lors de la dégradation de l'alchornéine. Cette réaction de cyclisation, analogue à l'action de l'hydroxylamine sur les esters conduisant aux acides hydroxamiques (25) peut s'expliquer selon le schéma suivant :

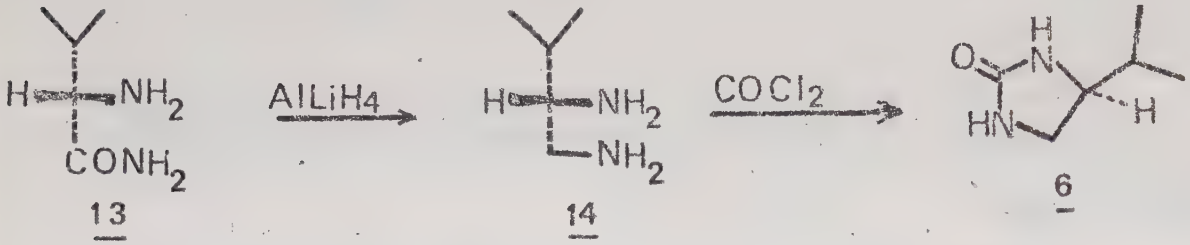


Ce résultat confirme la présence d'un groupement $NOCH_3$ et fixe la position en 2 de la chaîne isopropylène et, par conséquent, la structure plane de l'alchornéine.

Il faut noter que l'alchornéine semble être la deuxième molécule naturelle possédant un groupe $NOCH_3$, l'autre étant la gentamicine (26).

DETERMINATION DE LA CONFIGURATION ABSOLUE DE L'ALCHORNEINE

L'alchornéine possède un pouvoir rotatoire. Le carbone asymétrique est le carbone 2. La configuration absolue de ce carbone est à déterminer.



13 14 6

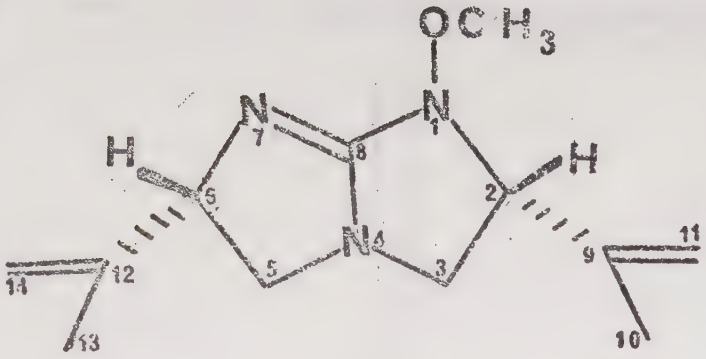
Pour cela, nous avons réalisé la synthèse de l'isopropyl-4 imidazolidone-2 (S) à partir du valinamide (S) obtenu à partir de la L(+) valine (S) commerciale.

Le valinamide (S), 13, a été réduit par l'aluminohydrure de lithium, en solution dans le mélange éther/chlorure de méthylène, en méthyl-3 butyldiamine-1,2, 14, laquelle, par condensation avec le phosgène, méthode classique de formation des imidazolidone-2 (27), conduit à l'isopropyl-4 imidazolidone-2 (S) dont le pouvoir rotatoire $[\alpha]_D$ - 22° est de signe inverse de celui du dérivé 6 ($[\alpha]_D$ + 22°) obtenu par dégradation de l'alchornéine.

La configuration absolue du carbone 2 de l'alchornéine est donc la configuration R.

Chapitre IV

DÉTERMINATION DE LA STRUCTURE DE L'ISOALCHORNÉINE



15 Isoalchornéine

Données physiques

L'isoalchornéine, 15, isolée des écorces de racine et des feuilles de l'Alchornea floribunda, se présente sous forme d'une huile incolore qui n'a pu être cristallisée. L'isoalchornéine ne présente pas de pouvoir rotatoire : $[\alpha]_D \pm 0°$ ($CHCl_3$).

Son spectre IR (fig. 5) présente une bande à 1670cm^{-1} (C=N d'une guanidine (12, 13)), une bande à 900cm^{-1} (C=C) et les vibrations caractéristiques d'un groupe N-OCH_3 (14).

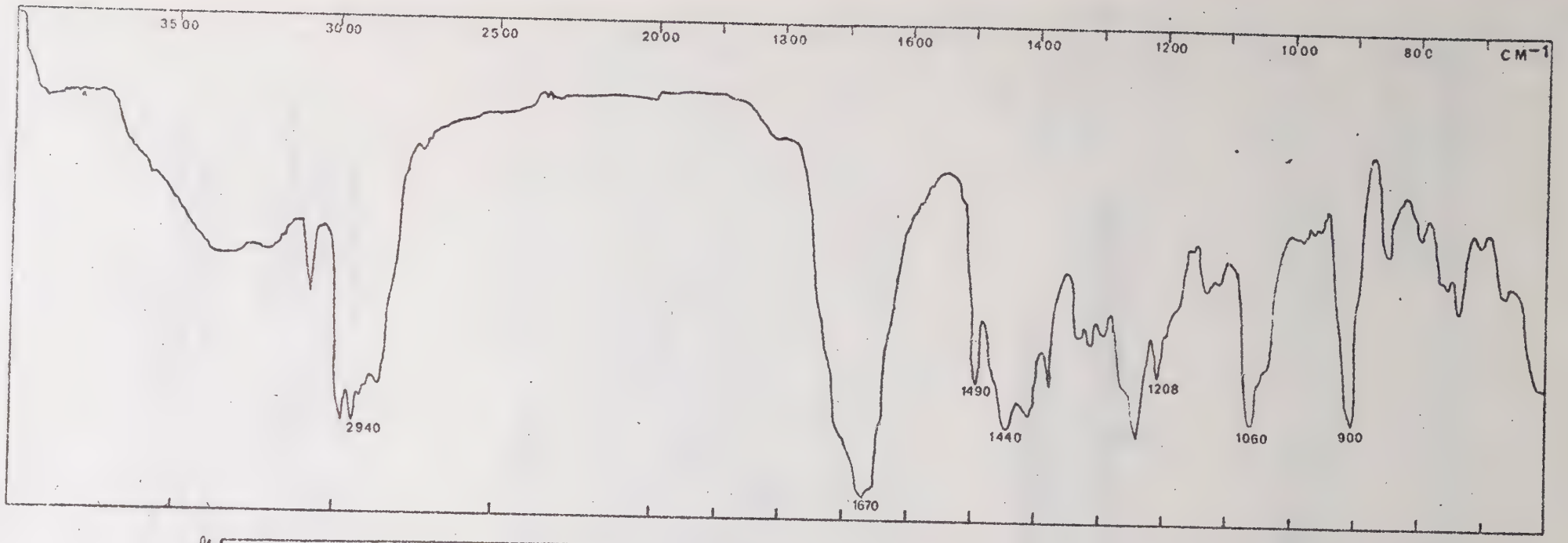


Figure 5

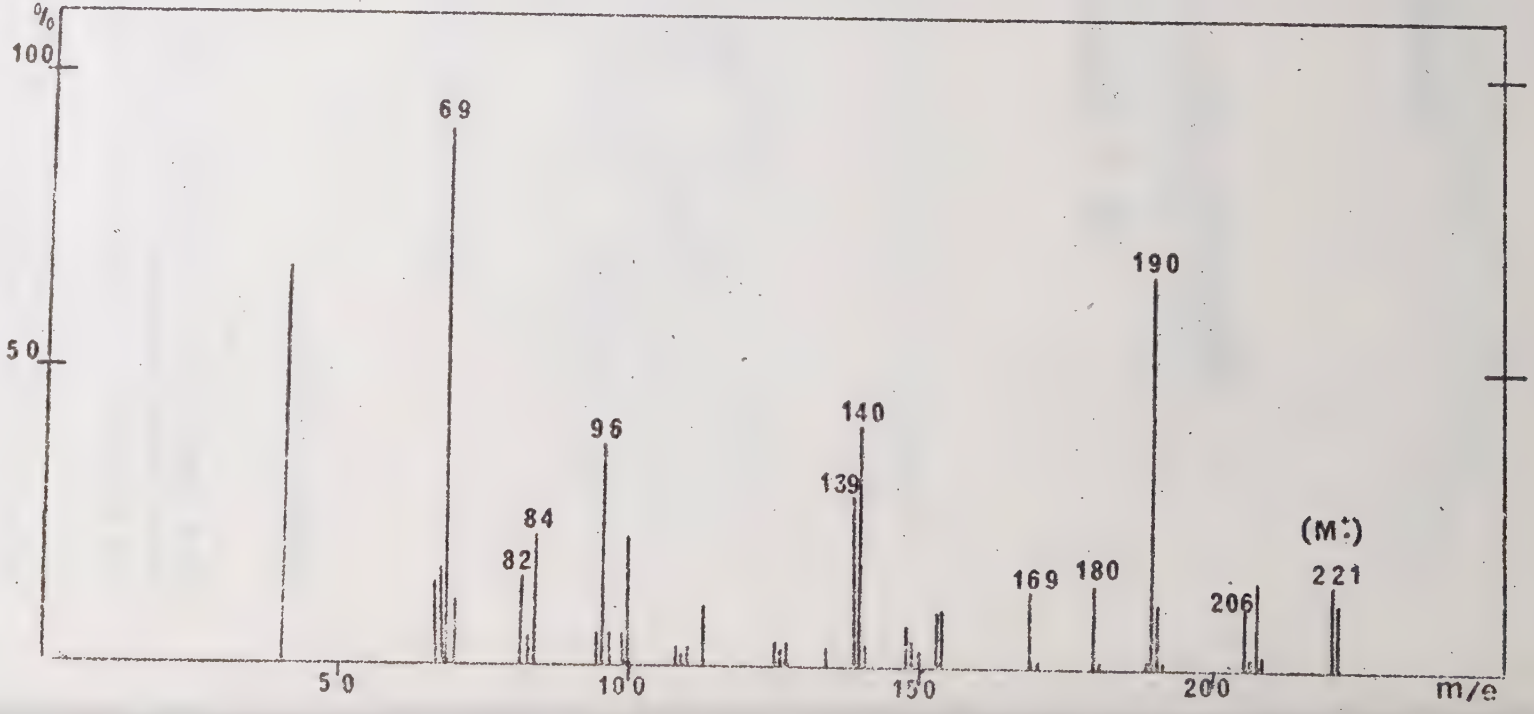
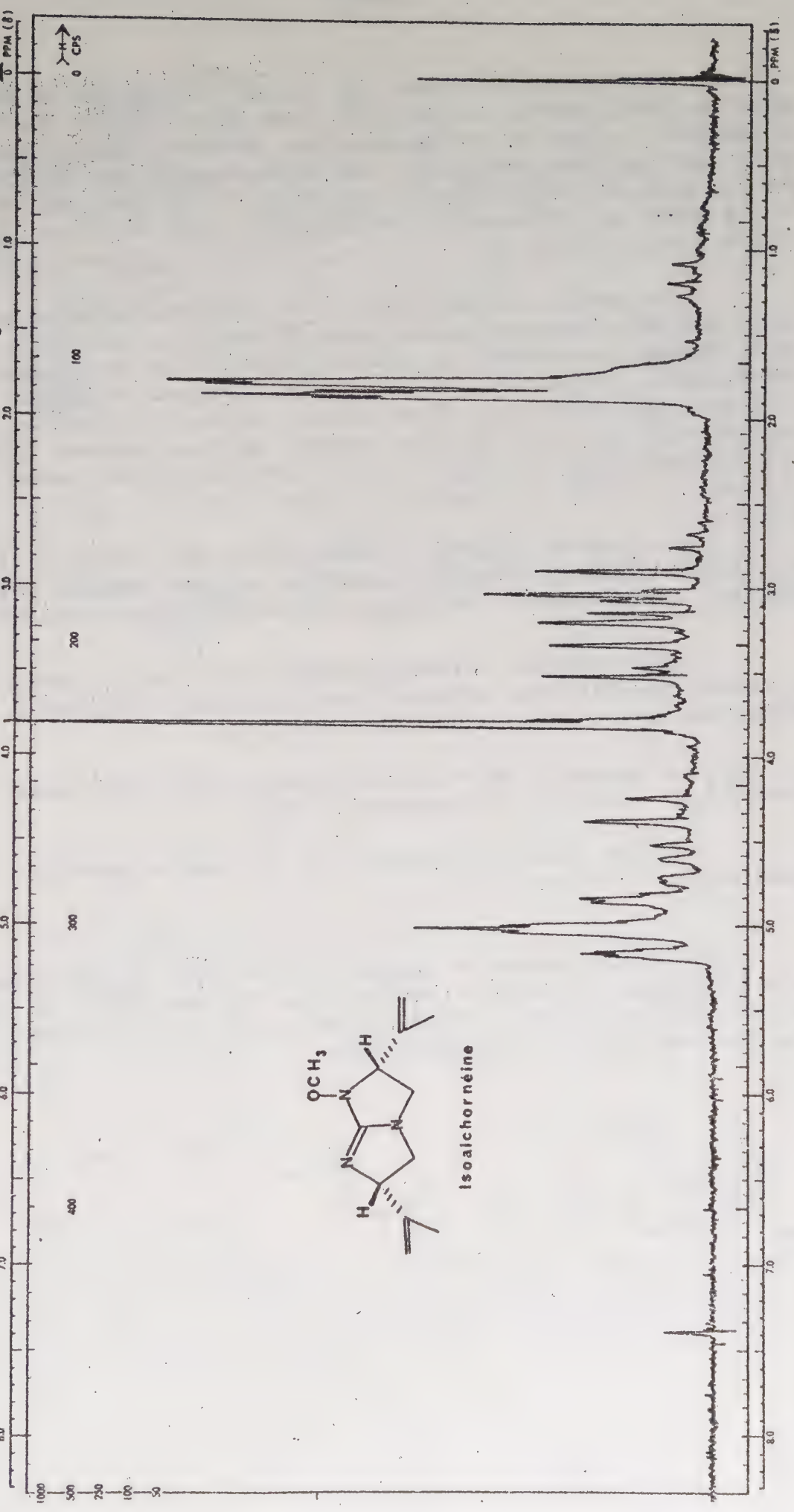


Figure 6

Figure 7



Son spectre de masse (fig. 6) (M^+ 221) en fait un isomère de l'alchornéine. Le pic M-15 n'est plus le pic de base dans le spectre de masse de l'isoalchornéine, différence importante avec celui de l'alchornéine. On note également les ions m/e 190 (M-31, perte de OCH_3 à partir de M^+), m/e 180 (perte de $H_2C{=}\dot{C}{-}CH_3$ à partir de M^+) et m/e 139 (M-41-41, perte de 2 fois $H_2C{=}\dot{C}{-}CH_3$ à partir de M^+).

Le spectre de RMN (fig. 7) de l'isoalchornéine ne présente plus les signaux du groupe gem-diméthyle ni ceux de la double liaison disubstituée qui étaient présents dans le spectre de l'alchornéine. Par contre, on note, outre le signal du groupe méthoxyle (s à 3,80), la présence de 6 protons en α d'hétéroatomes entre 2,86 et 4,73 et la présence de deux groupes $CH_2{=}C{-}CH_3$ distincts (2 m de CH_3 à 1,78 et 1,86), 4 m des protons en position 11 et 14 à 4,80 et 4,96, 4,96 et 5,11.

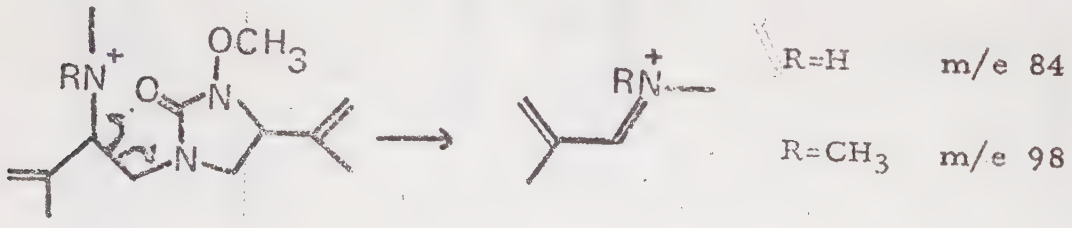
La formule 15 pour l'isoalchornéine qui en fait un dérivé de l'imidazo [1,2-a] imidazole, peut être proposée d'après ces données. Cette structure est confirmée par une étude chimique.

L'iodométhylate d'isoalchornéine, traité par le méthanolate de sodium, conduit à un mélange d'isoalchornéine et du produit d'hydrolyse du sel d'immonium quaternaire, 16.

Le spectre IR de ce dérivé présente une bande large à $1720cm^{-1}$ du C=O d'une imidazolidone-2 (20).

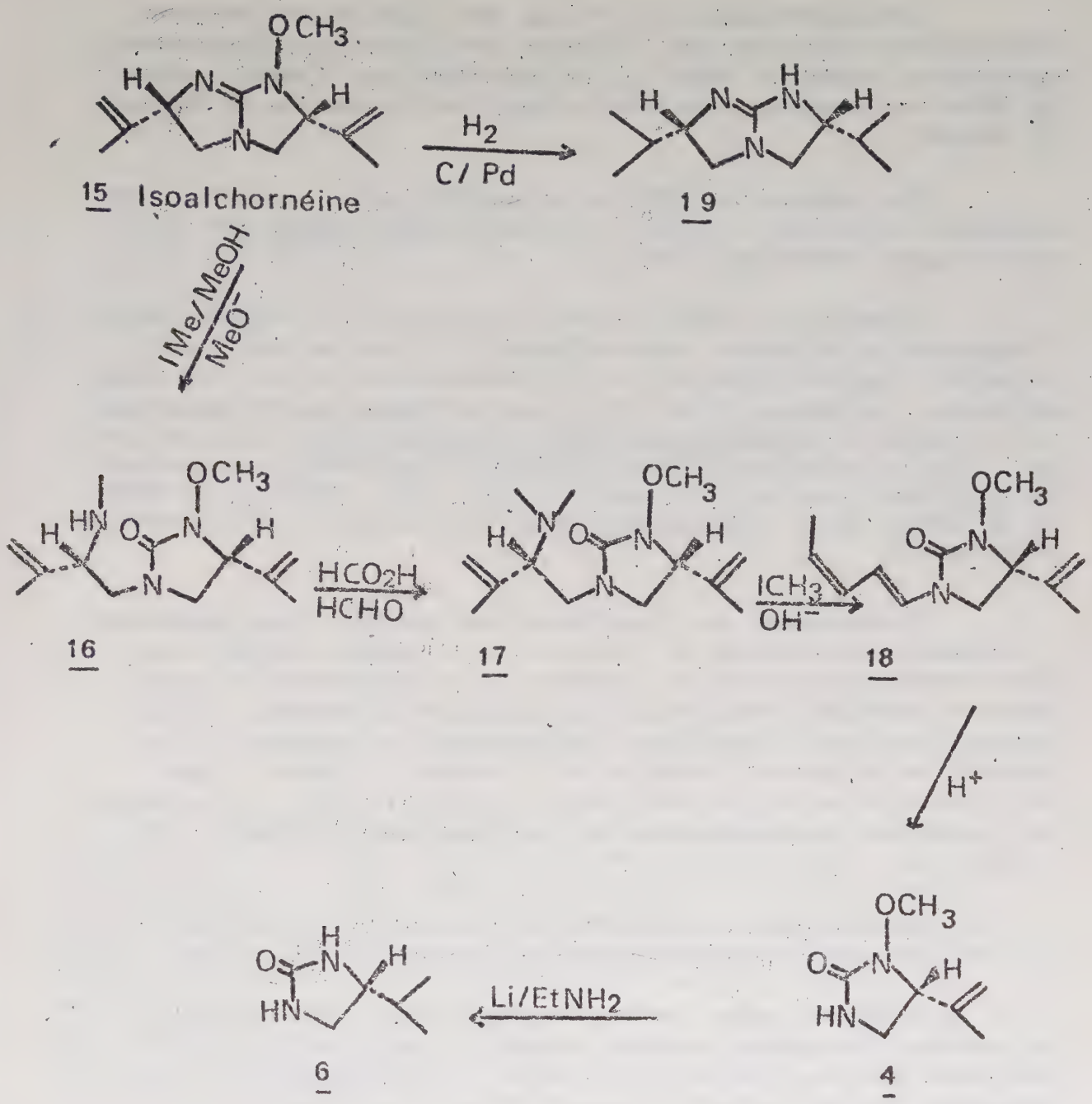
Dans le spectre de RMN de 16, on note la présence d'un signal NCH_3, s à 2,30.

Dans son spectre de masse, on note, outre le pic moléculaire (M^+ 253) et le fragment M-31, le pic de base à m/e 84 attribué aux ions $H_2C{=}C(CH_3){-}CH{=}\overset{+}{N}HCH_3$ en accord avec la position 6 d'un des deux groupes isopropyléniques.



R=H m/e 84

$R=CH_3$ m/e 98



La méthylation de 16, selon Eschweiler-Clarke (28) donne l'amine tertiaire 17, caractérisée par son spectre de masse (M^+ 267) pic de base à m/e 98 attribué aux ions $CH_2=CH(CH_3)-CH=\overset{+}{N}(CH_3)_2$, son spectre IR ($\nu$ C=O à 1720cm^{-1}) et son spectre de RMN (présence d'un signal de $N(CH_3)_2$ à 2,30).

L'iodométhylation de 17 a pu être faite et une réaction d'élimination d'Hofmann (29), réalisée sur l'hydroxyde d'ammonium quaternaire conduit au diène 18, ne possédant plus d'azote basique. Ce diène est caractérisé par son absorption ultraviolette à 268nm (ε 26000).

Son spectre de RMN est caractérisé par l'apparition d'un système AB (J=15Hz) à 5,54 et 6,93 de 2 protons trans sur une double liaison éthylénique (30).

L'hydrolyse acide du diène 18 conduit à un mélange duquel l'isopropényl-4 méthoxy-3 imidazolidone-2, 4, n'a pu être isolé à un degré de pureté suffisant pour la détermination de ses constantes physiques. Le mélange a été réduit par le lithium dans l'éthylamine et l'isopropyl-4 imidazolidone-2 (R), 6, obtenue a été isolée et purifiée. Elle est identique au dérivé préparé à partir de l'alchornéine. En particulier, son pouvoir rotatoire ($[\alpha]_D$ + 22°, EtOH) est le même. On en déduit que la configuration absolue du carbone 2 de l'isoalchonéine est R.

Remarquons que l'isoalchornéine, produit chiral possédant 2 carbones asymétriques en 2 et en 6, a un pouvoir rotatoire nul. Etant donnée la forme de la molécule, une configuration R éventuelle en position 6 entrafnerait une dissymétrie beaucoup plus importante que dans le cas d'une configuration S en position 6. La contribution au pouvoir rotatoire du C_6 devrait s'ajouter à celle du C_2 dans le cas d'une configuration C_2 (R), C_6 (R) ; au contraire, elle devrait se retrancher dans le cas d'une configuration C_2 (R), C_6 (S).

On peut donc en conclure que la configuration absolue de l'isoalchornéine est très vraisemblablement C_2 (R), C_6 (S).

Signalons enfin que l'hydrogénation de l'isoalchornéine, en présence de charbon palladié, conduit à des mélanges moins complexes que ceux qui ont été obtenus par hydrogénation de l'alchornéine. En particulier, le dérivé tétrahydrodéméthoxy, 19, a pu être obtenu.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Les points de fusion sont corrigés et pris en tubes capillaires avec un appareil W. Büchi, d'après TOTTOLI. Les pouvoirs rotatoires ont été exécutés avec un appareil Perkin-Elmer 141. Les spectres IR ont été effectués sur spectrographe Infracord Perkin-Elmer, les spectres UV sur spectrographe Unicam SP 700, les spectres de RMN avec les appareils Varian A 60 ou T 60, le signal du tétraméthylsilane étant pris comme zéro de référence et les déplacements chimiques étant exprimés en ppm. Les spectres de masse ont été réalisés sur Atlas CH 4 ou MS 9, les pourcentages étant exprimés par rapport au pic de base.

Les microanalyses sont dues au laboratoire de Microanalyse de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles de Gif-sur-Yvette.

x

x x

ISOLEMENT DE L'ALCHORNEINE ET DE L'ISOALCHORNEINE

1) - A partir d'écorces de tronc d'Alchornea hirtella -

18,7 kg d'écorces de tronc d'Alchornea hirtella, séchées et pulvérisées, sont humectés par de l'ammoniaque et une solution de carbonate de sodium. On laisse en contact 24 h., puis extrait dans un appareil d'extraction Tournaire, par du chlorure de méthylène. La solution est concentrée sous pression réduite. Le résidu est repris par de l'éther et extrait par une solution aqueuse saturée d'acide sulfamique. La phase aqueuse, constituée d'amidosulfonates d'alcaloïdes solubles, est lavée à l'éther, puis alcalinisée par de l'ammoniaque et les bases libérées sont extraites par du chlorure de méthylène. La phase organique est lavée à l'eau, puis séchée sur sulfate de sodium. Après évaporation sous pression réduite, on obtient 3g d'alcaloïdes totaux.

Les alcaloïdes totaux sont dissous dans du benzène ; 2,58g ont pu être dissous.

La partie soluble dans le benzène est chromatographiée sur une colonne contenant 90g d'alumine d'activité II (3% d'eau). L'éluat est recueilli par fractions de 90cm^3.

Solvants	Fractions	Poids	
Benzène	1- 3	1,065g	une tache en CCM correspondant à l'alchornéine
Benzène/éther 95/5	4- 5		
Benzène/éther 90/10	6		
Benzène/éther 80/20	7	0,779g	5 ou 6 taches en CCM correspondant à un peu d'alchornéine et à des produits plus polaires
Ether	8- 9		
Ether/éthanol 95/5	10-11		
Ether/éthanol 90/10	12-13		
Ethanol	14		

Les fractions 7 à 14 sont rechromatographiées sur 20g d'alumine d'activité III. L'éluat est recueilli par fractions de 20cm^3.

Solvants	Fractions	Poids	
Benzène	1- 4	0,272g	6 taches en CCM dont l'alchornéine
Ether	5- 8		
Ether/éthanol 98/2	9-12		
Ether/éthanol 95/5	13-14	0,538g	
Ethanol	15-16		
Méthanol	17		

Les fractions 1 à 4 sont réunies avec la partie des alcaloïdes totaux insoluble dans le benzène. Le tout est dissous dans du chlorure de méthylène et chromatographié sur une colonne contenant 22g d'alumine d'activité I. L'éluat est recueilli par fractions de 22cm^3.

Solvants	Fractions	Poids	
Chlorure de méthylène	1- 6	0,126g	Alchornéine
Chlorure de méthylène/ éthanol 98/2	7- 8		
Chlorure de méthylène/ éthanol 97/3	9-10		
Chlorure de méthylène/ éthanol 95/5	11-12	0,530g	
Chlorure de méthylène/ éthanol 90/10	13-14		
Ethanol	15-16		

2) - A partir d'écorces de tronc d'Alchornea floribunda -

5 kg d'écorces de tronc d'Alchornea floribunda, séchées et finement broyées, sont humectés par une solution aqueuse de carbonate de sodium à 10%. On laisse en contact 24 h. puis on extrait en soxhlet par de l'éther. La phase organique ainsi obtenue est extraite par une solution aqueuse saturée d'acide sulfamique. La phase aqueuse est lavée à l'éther, alcalinisée par de l'ammoniaque et les bases libérées sont extraites par du chlorure de méthylène. La phase organique est lavée par une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, puis séchée sur sulfate de sodium. Après évaporation sous pression réduite, on obtient 8,5g d'alcaloïdes totaux.

Les alcaloïdes totaux sont dissous dans du benzène et chromatographiés sur une colonne contenant 250g d'alumine d'activité III. L'éluat est recueilli par fractions de 250cm^3.

Solvants	Fractions	Poids	
Benzène Benzène/éther 95/5 Benzène/éther 90/10 Ether	1- 2 3- 4 5- 6 7	5,668g	Alchornéine et différents produits peu polaires
Ether Ether/éthanol 98/2 Ether/éthanol 95/5 Ethanol	8- 9 10-11 12 13	2,439g	mélange

Les fractions 1 à 7 sont rechromatographiées sur 200g de silice HF Merck. L'éluantest un mélange 50/50 de chloroforme et d'acétone. L'éluat est recueilli par fractions de 30cm^3.

Fractions	Poids	
1- 6	0,102g	substances peu polaires
7-16	4,024g	deux taches en CCM correspondant à l'alchornéine et à l'isoalchornéine

3) - A partir des écorces de racines de l'Alchornea floribunda -

65 kg d'écorces de racines d'Alchornea floribunda, séchées et finement broyées, sont humectés par une solution aqueuse à 20% de carbonate de sodium. On laisse en contact 24 h., puis on extrait en soxhlet par du chlorure de méthylène. Les bases dissoutes par le chlorure de méthylène sont extraites par une solution aqueuse saturée d'acide sulfamique. La phase aqueuse est lavée au chlorure de méthy-

lène, puis alcalinisée par de l'ammoniaque. Les alcaloïdes sont extraits au chlorure de méthylène. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium, puis évaporée sous pression réduite. On obtient 121g d'alcaloïdes totaux.

Les 121g d'alcaloïdes totaux sont dissous dans du benzène et chromatographiés, après séparation d'un insoluble pesant 22,5g, sur colonne d'alumine d'activité III (6% d'eau - 3 kg). Les fractions éluées sont de 3 l.

Solvants	Fractions	Poids	
Benzène	1	39,75g	Alchornéine pure
Benzène	2- 6	30,69g	Alchornéine et isoalchornéine
Chlorure de méthylène	7-10	14,15g	mélange
Chlorure de méthylène/méthanol 90/10	11-12	12,50g	mélange
Méthanol	13	0,65g	mélange

Les fractions 2 à 6 sont transformées en tartrates par addition d'une solution méthanolique d'acide tartrique jusqu'à pH acide. Le tartrate d'alchornéine est cristallisé dans le mélange méthanol/acétone. Trois jets de cristallisation ont été effectués permettant d'obtenir 29,64g de tartrate d'alchornéine pur.

Les eaux-mères sont concentrées, diluées avec de l'eau, alcalinisées par de l'ammoniaque et extraites par du chlorure de méthylène.

Les phases organiques, lavées, séchées, évaporées, fournissent 4,478g d'un mélange d'alchornéine et d'isoalchornéine dans lequel l'isoalchornéine est majoritaire.

Ce mélange est chromatographié en solution benzénique sur colonne d'alumine standardisée (150g). L'éluat est recueilli par fractions de 150cm^3.

Solvants	Fractions	Poids	
Benzène	1- 2	0,258g	Alchornéine
Benzène/chlorure de méthylène 95/5	3- 4	1,050g	Alchornéine et isoalchornéine
Chlorure de méthylène	5- 8	3,071g	Isoalchornéine

L'isoalchornéine n'a pu être cristallisée.

4) - Obtention de l'isoalchornéine à partir des feuilles d'Alchornea floribunda -

30 kg de poudre de feuilles d'Alchornea floribunda, séchées et finement broyées, sont dégraissés à l'éther de pétrole, puis humectés par une solution aqueuse à 20% de carbonate de sodium. On laisse en contact 24 h., puis on extrait en soxhlet par du chlorure de méthylène. La solution est concentrée sous pression réduite. Le résidu est repris par de l'éther et extrait par une solution aqueuse à 10% d'acide sulfamique. La phase aqueuse, constituée d'amidosulfonates d'alcaloïdes solubles, est lavée à l'éther, puis alcalinisée par de l'ammoniaque et les bases libérées sont extraites par du chlorure de méthylène. La phase organique est lavée à l'eau et séchée sur sulfate de sodium. Après évaporation sous pression réduite on obtient 145g. d'alcaloïdes totaux.

Ces alcaloïdes totaux sont dissous dans du benzène. La partie soluble dans le benzène est chromatographiée sur 3 kg d'alumine d'activité III. L'éluant est recueilli par fractions de 3 l.

Solvants	Fractions	Poids	
Benzène	1	1,285g	produit neutre
Benzène	2-10		
Chlorure de méthylène	11-15	84,8g	nombreux produits dont l'isoalchornéine
Chlorure de méthylène/méthanol 90/10	16-19		
Méthanol	20	47,6g	
Méthanol/acide acétique 90/10	21		

Les fractions 2 à 15 sont rechromatographiées sur 2,5 kg d'alumine d'activité II. L'éluat est recueilli par fractions de 2,5 l.

Solvants	Fractions	Poids	
Benzène	1	1,260g	produits neutres
Benzène	2- 5	9,998g	mélange contenant l'isoalchornéine
Benzène	6- 7	65,3g	
Chlorure de méthylène	8-11		
Chlorure de méthylène/ méthanol 90/10	12-14		
Méthanol	15		

Les fractions 2 à 5 sont rechromatographiées sur 300g d'alumine normale. Les fractions d'éluat sont de 300cm^3.

Solvants	Fractions	Poids	
Benzène	1- 5	4,529g	produits peu polaires et isoalchornéine
Benzène/chlorure de méthylène 90/10	6		
Benzène/chlorure de méthylène 90/10	7- 8	1,456g	fractions contenant un produit principal
Chlorure de méthylène	9-12		
Chlorure de méthylène/ méthanol 95/5	13-14	3,363g	fractions polaires
Chlorure de méthylène/ méthanol 90/10	15-16		
Méthanol	17		

Les fractions 1 à 6 sont rechromatographiées sur 130g de silice Malinkrodt CC4 à 6% d'eau. L'éluat est recueilli par fractions de 250ml.

Solvants	Fractions	Poids	
Benzène	1- 2	0,138g	produits neutres
Benzène	3- 4		
Benzène/chlorure de méthylène	5- 7	0,326g	mélange
Chlorure de méthylène	8-11		
Chlorure de méthylène	12	0,136g	produit pur
Chlorure de méthylène/ méthanol 95/5	13-14	0,310g	mélange et produit précédent
Chlorure de méthylène/ méthanol 95/5	15	2,253g	isoalchornéine
Chlorure de méthylène/ méthanol 90/10	16	0,716g	isoalchornéine et mélange de produits plus polaires
Méthanol	17-18		

DEGRADATION DE L'ALCHORNEINE

1 Alchornéine

F 43° ; $[\alpha]_D$ - 105° ($CHCl_3$, c = 1)

Analyse : $C_{12}H_{19}N_3O$

calc. %	C 65,12	H 8,65	N 18,99	O 7,23
tr. %	64,53	8,50	19,04	7,47

Spectre UV (EtOH) : λ_{max} à 217nm, ε = 10600 ; 267nm, ε=3800.

Spectre IR (liquide tel quel) : amidine à 1690cm^{-1} ; double liaison à 1626 et 905cm^{-1} ; gem-diméthyle à 1390cm^{-1} ; N-O-CH_3 à 2939 et 2808cm^{-1} (ν (OCH_3)), 1467 et 1440cm^{-1} (d-CH_3), 1208cm^{-1} (W-OCH_3), 1057cm^{-1} (ν (CN) + ν (CO)).

Spectre de RMN : 2 s à 1,23 et 1,28 (gem diméthyle) ; 1 m à 1,83 (méthyle du groupement isopropényle) ; système ABC de 2,93 à 4,20 (1 proton en 2 et 2 protons en 3) ; 1 s à 3,80 (groupement méthoxy) ; système AB à 4,68-5,90 (J=7,5Hz) (2 protons en 5 et 6) ; 2 m à 5,03 et 5,16 (méthylène exo).

Spectre de masse : M^+ = 221 (2%) ; pic de base à m/e 206 (M-15, $C_{11}H_{16}ON_3$) : perte de CH_3 ; pic à m/e 175 (19%, m* 148,6, M-15-31) : perte de OCH_3 à partir du pic de base, à m/e 134 (77%, m* 102,6) : perte supplémentaire de $CH_2=C-CH_3$.

Dérivés caractéristiques

Tartrate : On ajoute goutte à goutte jusqu'à pH 4 une solution méthanolique d'acide tartrique à une solution méthanolique d'alchornéine. On évapore sous pression réduite. Le tartrate cristallise dans l'acétone, F 186°.

Analyse : $C_{16}H_{25}O_7N_3$

calc. %	C 51,74	H 6,79	N 11,32	O 30,16
tr. %	51,97	6,84	11,08	29,96

2 Iodométhylate

Une solution de 5cm^3 de méthanol contenant 1g d'alchornéine est portée 4 h. à reflux en présence de 5cm^3 d'iodure de méthyle. Après évaporation sous pression réduite, on cristallise dans un mélange d'acétone et de méthanol.

F 159° ; $[\alpha]_D$ - 28° (éthanol)

Analyse : $C_{13}H_{22}N_3OI$

calc. %	C 42,98	H 6,14	N 11,56	O 4,40	I 34,54
tr. %	42,72	6,03	11,43	4,58	35,24

Bromométhylate : Une solution méthanolique d'iodométhylate d'alchornéine est filtrée sur Amberlite IRA 401/Br^-, évaporée à sec et cristallisée dans l'acétone.

F 193° ; $[\alpha]_D$ - 60° (éthanol).

3a Hydrolyse de l'iodométhylate d'alchornéine

Une solution méthanolique de 1,780g d'iodométhylate d'alchornéine est filtrée sur résine IRA 401/OH^-. L'éluat est évaporé à sec sous pression réduite. On obtient un mélange d'alchornéine et du produit 3a. Ce mélange est dissous dans le benzène et chromatographié sur alumine normale.

Chromatographie

Solvants	Fractions	Poids	
Benzène	1	0,143g	Alchornéine
Benzène	2	0,940g	Alchornéine et 3a
Benzène	3	0,217g	3a
Chlorure de méthylène	4	0,310g	3a et traces de produits plus polaires

La fraction 2 est rechromatographiée sur 30g d'alumine après dissolution dans l'hexane.

Chromatographie

Solvants	Fractions	Poids	
Hexane	1	0,692g	Alchornéine et 3a
Benzène	2	0,248g	3a

Le produit 3a est alors cristallisé sous forme de tartrate dans une solution acétone/méthanol ; F 125° ; $[\alpha]_D$ - 19° (éthanol, c = 0,81).

Analyse du tartrate : $C_{17}H_{29}O_8N_3$

calc.	%	C	50,61	H	7,25	N	10,42	O	31,73
tr.	%		50,68		7,16		10,67		31,86

Spectre IR (liquide tel quel) : ν C=O à 1740cm^{-1}.

Spectre de RMN : 1 s à 1,25 (gem diméthyle) ; 1 m à 1,83 (méthyle sur double liaison) ; 1 s à 2,30 (NCH_3) ; système ABC à 3,71-4,15 (1 proton en 2 et 2 protons en 3) ; 1 s à 3,80 (OCH_3) ; système AB à 4,96-5,96 (J=10Hz) (2 protons en 5 et 6) ; 2 m à 5,05-5,15 (méthyle exo) ; un proton échangeable à l'eau lourde à 1,40 (NH).

Spectre de masse : M^+ = 253 (6%) ; pic de base à m/e 238 (M-15, m* 223,8), pics à m/e 223 (20%, M-30), dû à la perte de $NHCH_3$ à partir du pic moléculaire, m/e 91 (11%, M-30-32, m* 165,8), m/e 166 (2%), m/e 125 (8%), m/e 111 (45%).

3b . Acétylation à chaud du composé 3a .

300mg du composé 2a sont mis en présence de 3cm^3 de pyridine et 3cm^3 d'anhydride acétique et portés 4 h. à reflux. L'acétyl est extrait au chlorure de méthylène. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium puis évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu est dissous dans le benzène et purifié par filtration sur colonne d'alumine. On obtient le produit 3b après évaporation. C'est un produit non cristallisé.

$$[\alpha]_D - 133° \ (CHCl_3, \ c = 0,91)$$

Spectre de RMN : 1 s à 1,28 (gem diméthyle) ; 1 m à 1,83 (méthyle sur double liaison) ; 1 s à 2,10 ($COCH_3$) ; 1 s à 2,86 (NCH_3) ; 1 s à 3,68 (OCH_3) ; 1 m entre 3,4 et 4,2 (1 proton en 2 et 2 protons en 3) ; un système AB (J=8Hz) à 4,46-5,83 (2 protons en 5 et 6) ; 1 m à 5,0 (méthylène exo).

Spectre de masse : M^+ = 295 (4%) ; pics à m/e 280 (17%, M-15), m/e 264 (26%, M-31), m/e 236 (14%, M-59), m/e 222 (10%), m/e 206 (23%), m/e 156 (56%), m/e 153 (50%), le pic de base est à m/e 96.

3c Méthylation de 3a

0,248g du produit 3a sont dissous dans 5cm^3 de méthanol et mis en présence de 2cm^3 d'iodure de méthyle. Le tout est porté 4 h. à reflux puis évaporé à sec. Le résidu est dissous dans du méthanol et filtré sur résine IRA 401/OH^-. On obtient, après évaporation de l'éluat sous pression réduite, 0,248g d'un mélange que l'on chromatographie sur alumine standard.

Chromatographie

Solvants	Fractions	Poids	
Benzène	1	0,112g	3c
Benzène	2	0,121g	mélange 3a + 3c
Chlorure de méthylène	3	0,013g	3a

Le produit 3c n'est pas cristallisé. L'iodométhylation de ce composé ne se fait pas.

$[\alpha]_D$ - 56° (chloroforme, c = 0,79)

Spectre IR (liquide tel quel) : ν C=O à 1740cm^{-1}

Spectre de RMN : 1 s à 1,15 (gem diméthyle) ; 1 m à 1,83 (méthyle sur double liaison) ; 1 s à 2,25 ($N(CH_3)_2$) ; 1 s à 3,81 (OCH_3) ; 3 m à 3,48 et 4,15 (proton en 2 et 2 protons en 3) ; un système AB (J=10,5Hz) à 4,77-6,13 (protons en 5 et 6) ; 2 m à 5,05 et 5,16 (méthylène exo).

Spectre de masse : M^+ = 267 (1%) ; pics à m/e 252 (47%, M-15), m/e 223 (pic de base, M-44), m/e 191 (20%), m/e 125 (41%

4 Isopropényl-4 méthoxy-3 imidazolidone-2 (R)

300mg du composé 3a sont traités par 10cm^3 d'une solution aqueuse à 10% d'acide sulfurique pendant 12 h. à température ordinaire. Après extraction, on obtient 220mg d'un mélange où le composé 4 est majoritaire.

Le mélange est dissous dans le benzène et chromatographié sur 12g d'alumine d'activité II.

Chromatographie

Solvants	Fractions	Poids	
Benzène	1	30mg	mélange
Benzène	2	150mg	mélange
Benzène	3	0	
Chlorure de méthylène	4-5	18mg	
Méthanol	6	5mg	

La fraction 2 est chromatographiée sur une plaque préparative de silice neutre. L'éluant est un mélange de chlorure de méthylène/méthanol 92/8. L'élution de la bande principale obtenue donne 90mg du composé 4 liquide.

$[\alpha]_D$ - 119° (chloroforme, c = 1,1)

Analyse : $C_7H_{12}N_2O_2$

calc.	%	C 53,83	H 7,74	N 17,94	O 20,49
tr.	%	53,69	7,79	17,19	21,19

Spectre IR : N-H à 3270cm^{-1} ; C=O à 1740cm^{-1} (bande très large) ; C=C à 1650 et 910cm^{-1} ; N-OCH_3, bandes à 2940, 2808, 1440, 1210 et 1050cm^{-1}.

Spectre de RMN : 1 m à 1,83 (CH_3 sur double liaison) ; un système ABC à 3,13 et 4,66 (le proton en 2 et les 2 protons en 3) ; 1 s à 3,78 (OCH_3) ; 2 m à 5,05 et 5,16 (méthylène exo) ; 1 s à 6,78 (NH).

5 Isopropyl-4 méthoxy-3 imidazolidone-2 (R)

200mg du composé 4, 10cm^3 d'acide acétique et 50mg de platine Adams sont hydrogénés pendant 48 h.

Après filtration et évaporation à sec sous pression réduite, on obtient 200mg du produit 5 que l'on purifie par chromatographie sur plaque préparative de silice neutre. L'éluant utilisé est un mélange de chlorure de méthylène/méthanol 92/8.

$[\alpha]_D$ - 79° (chloroforme ; c = 0,44)

Spectre IR : ν C=O à 1750cm^{-1} (bande très large).

Spectre de RMN : 1 d (J=6,5Hz) à 0,98 (diméthyle de l'isopropyle) ; 1 m à 2,01 (-$CH(CH_3)_2$) ; 1 m entre 3,0 et 3,6 (les 3 protons en 2 et 3) ; 1 s à 3,83 (OCH_3) ; 1 s à 6,6 large (NH).

Spectre de masse : M^+ = 158 (10%) ; pics à m/e 115 (83%), perte de C_3H_7 ; m/e 102 (8%) ; m/e 85 (26%), m/e 70 (pic de base).

6 Isopropyl-4 imidazolidone-2 (R)

Ce composé a été obtenu soit à partir du composé 5, soit à partir du composé 4.

a) - 30mg d'isopropyl-4 méthoxy-3 imidazolidone-2, 5, et 2cm^3 d'éthylamine sont agités 2 h. en présence de lithium. Après extraction et évaporation à sec, on obtient 25mg d'un mélange qui, par cristallisation dans l'acétone, fournit 15mg d'isopropyl-4 imidazolidone-2, R.

b) - 288mg du composé 4 et 5cm^3 d'éthylamine sont agités 2 h. en présence de lithium. Après extraction et évaporation à sec, on obtient 194mg du produit 6 que l'on purifie par cristallisation dans un mélange de chlorure de méthylène et d'acétone, puis par sublimation.

F 212° ; $[\alpha]_D$ + 22° (éthanol ; c = 1,03)

Analyse : $C_6H_{12}N_2O$

calc.	%	C 56,22	H 9,44	N 21,86	O 12,48
tr.	%	56,33	9,59	21,75	12,00

Spectre IR : ν C=O à 1700cm^{-1} (bande très large).

Spectre de RMN : 2 d (J=6,5Hz) à 0,88 et 0,94 (les 2 méthyles de l'isopropyle) ; 1 m à 1,66 ($\underline{CH}(CH_3)_2$) ; 1 m entre 3,05 et 3,7 (les 3 protons en 2 et 3) ; 1 m à 5,5 (les 2 NH).

Spectre de masse : M^+ = 128, pics à m/e 129 (M+1) et m/e 85 (M-43, perte de l'isopropyle C_3H_7).

SYNTHESE DE L'ISOPROPYL-4 METHOXY-3 IMIDAZOLIDONE-2 5 A PARTIR DU METHYL-4 OXO-3 PENTANOATE D'ETHYLE, 7

8 Méthyl-4 éthylènedioxy-3,3 pentanoate d'éthyle (dioxolanation de 7

10g de méthyl-4 oxo-3 pentanoate d'éthyle, 50cm^3 d'éthylène glycol, 500mg d'acide p-toluène sulfonique et 100cm^3 de benzène sont portés à reflux avec distillation continue du benzène pendant 6 h. Le milieu réactionnel est additionné d'eau, puis extrait par de l'éther. La phase organique est séchée, puis l'éther évaporé sous pression réduite. On obtient 10,4g de méthyl-4 éthylènedioxy-3,3 pentanoate d'éthyle.

Spectre IR : Absence de bande cétonique à 1740cm^{-1}.

Spectre de RMN : 1 d (J=7Hz) à 0,93 (gem-diméthyle) ; 1 t (J=6Hz) à 1,23 ($OCH_2-\underline{CH_3}$) ; 1 m à 2,10 ($\underline{CH}(CH_3)_2$) ; 1 s à 2,66 (CH_2-CO_2Et) ; 1 s à 3,93 ($O-\underline{CH_2}-\underline{CH_2}-O$) ; 1 q (J=7Hz) à 4,13 ($O-\underline{CH_2}-CH_3$).

9 Méthyl-3 éthylènedioxy-2,2 n-butyl carbamate d'éthyle

1) - 5,2g de l'ester 7, 100cm^3 d'éthanol et 50cm^3 d'hydrate d'hydrazine sont portés 4 h. à reflux. Une chromatographie analytique sur couche mince montre que la réaction est totale. Le mélange réactionnel est extrait au chlorure de méthylène après concentration de la phase éthanolique et addition d'eau. On obtient 4,41g d'hydrazide intermédiaire.

Spectre IR : NH à 3300cm^{-1} (bande large) ; $CONHNH_2$ à 1650-1520cm^{-1}.

Spectre de RMN : 1 d (J=6Hz) à 0,93 (gem-diméthyle) ; 1 m à 2,03 ($\underline{CH}(CH_3)_2$) ; 1 s à 2,53 (CH_2-$CONHNH_2$) ; 1 s à 3,96 (O-$\underline{CH_2}$-$\underline{CH_2}$-O).

2) - Une solution aqueuse à 10% d'acide chlorhydrique est ajoutée goutte à goutte jusqu'à pH acide sur un mélange de 4,3g de l'hydrazide préparé ci-dessus, de 2,5g de nitrite de sodium et 50cm^3 d'eau en présence d'éther et sous agitation. L'éther est décanté, lavé et séché. (Une partie est évaporée sur une lame pour infrarouge ; l'infrarouge montre des vibrations à 2135 et 1720cm^{-1} caractéristiques d'un azoture d'acyle. La solution éthérée est additionnée de 50cm^3 d'éthanol anhydre. L'éther est distillé et la solution éthanolique est portée 4 h. à reflux. Après évaporation à sec, on obtient 3,868g d'un mélange qui présente 2 taches en CCM. Ce mélange est chromatographié sur 40g de silice Malinckrodt CC4 100/200 mesh.

Chromatographie

Solvants	Fractions	Poids	
Benzène	1	2,434g	Uréthane 8 liquide
Chlorure de méthylène	2	0	
Méthanol	3	1,45 g	Amine primaire

Spectre IR du composé 9 : NH à 3260cm^{-1} ; uréthane à 1730-1532cm^{-1}.

Spectre de RMN : 1 d (J=7Hz) à 0,93 (gem-diméthyle) ; 1 t (J=7Hz) à 1,23 (OCH_2-$\underline{CH_3}$) ; 1 m à 1,96 ($\underline{CH}(CH_3)_2$) ; 1 d (J=6Hz) à 3,3 (-$\underline{CH_2}$-NH) ; 1 s à 3,93 (O-$\underline{CH_2}$-$\underline{CH_2}$-O) ; 1 q (J=7Hz) à 4,13 ($O\underline{CH_2}$-CH_3).

Spectre de masse : M^+ = 217 (< 1%) ; pics à m/e 212 (< 1%, M-15) ; m/e 187 (< 1%, M-30) ; m/e 174 (5%, M-43) ; m/e 172 (2%, M-45) ; m/e 128 (2%) ; m/e 116 (7%) ; m/e 115 (pic de base) ; m/e 71 (3%) ; m/e 43 (15%).

10 Méthyl-3 oxo-2 n-butyl carbamate d'éthyle

Le composé 10 s'obtient en portant à reflux le composé 9 en présence d'une solution d'acide acétique à 50%. F 49°, cristallise dans l'acétone.

Analyse : $C_8H_{15}NO_3$

calc.	%	C 55,47	H 8,73	N 8,09	O 27,71
tr.	%	55,50	8,69	8,39	28,01

Spectre IR : uréthane à 3260, 1720 et 1525cm^{-1} ; bande cétonique confondue avec la bande uréthane à 1720cm^{-1}.

Spectre de RMN : 1 d (J=7Hz) à 1,10 (gem-diméthyle) ; 1 t (J=7Hz) à 1,23 (OCH_2-$\underline{CH_3}$) ; 1 septuplet (J=7Hz) à 2,71 ($\underline{CH}(CH_3)_2$) ; 1 q (J=7Hz) à 4,15 ($O\underline{CH_2}$-CH_3) ; 1 s large à 5,90 (NH) ; 1 d (J=7Hz) à 4,15 (-$\underline{CH_2}$-NH).

Spectre de masse : M^+ = 173 (1%) ; pics à m/e 174 (1%, M+1) ; m/e 130 (15%, M-43) ; m/e 102 (pic de base) ; m/e 84 (26%).

11 Méthyl-3 méthoxyimino-2 n-butyl carbamate d'éthyle

500mg du composé 10, 10cm^3 de méthanol, 200mg de chlorhydrate de méthoxyamine sont portés 4 h. à reflux. Le mélange réactionnel est concentré puis extrait au chlorure de méthylène en présence d'eau. On obtient 508mg du composé 11 liquide.

Spectre de RMN : 2 d (J=7Hz) à 1,06 et 1,10 (gem-diméthyle) ; 1 t (J=7Hz) à 1,23 (OCH_2-$\underline{CH_3}$) ; 2 m à 2,60 et 3,13 ($\underline{CH}(CH_3)_2$) ; 1 s à 3,80 (OCH_3) ; 2 d (J=7Hz) à 3,88 et 3,93 ($\underline{CH_2}$-NH) ; 1 q (J=7Hz) à 4,10 ($O\underline{CH_2}$-CH_3) ; 1 s large à 5,66 (NH). Le dédoublement de certains pics est sans doute dû à la présence de deux méthoximes "syn" et "anti".

Spectre de masse : M^+ 202 (9%) ; pics à m/e 171 (pic de base, M-31) ; m/e 155 (39%) ; m/e 125 (42%).

12 Méthyl-3 méthoxyamino-2 n-butyl carbamate d'éthyle

240mg du composé 11, 150mg de borohydrure de sodium finement broyé et 10cm^3 de tétrahydrofuranne anhydre sont mis sous agitation à 0°C pendant 15 mn. On ajoute alors au milieu réactionnel un mélange de 1,2cm^3 d'éthérate de trifluorure de bore et 5cm^3 de tétrahydrofuranne à 0°C, puis on porte à la température ordinaire et laisse réagir 12 h. On ajoute 2cm^3 de lessive de soude et porte 1 h. à reflux. Le milieu est alors extrait avec de l'acétate d'éthyle. On obtient 150mg de produit que l'on chromatographie sur 4,5g d'alumine normale.

Chromatographie

Solvants	Fractions	Poids	
Benzène	1	58mg	Composé 12
Benzène	2	6mg	
Chlorure de méthylène	3	75mg	Amine primaire

Spectre de RMN du composé 12 : 2 d (J=7Hz) à 0,95 et 1,10 (gem-diméthyle) ; 1 t (J=7Hz) à 1,23 (OCH_2-CH_3) ; 1 m à 1,73 (-$CH(CH_3)_2$) ; 1 m à 2,60 (CH-NH-OCH_3) ; 1 m à 3,70 (CH (CH_2-$NHCO_2C_2H_5$) ; 1 s à 3,46 (OCH_3) ; 1 q (J=7Hz) à 4,06 (OCH_2-CH_3) 1 s à 5,16 (NH).

5 Isopropyl-4 méthoxy-3 imidazolidone-2 (R,S)

58mg du composé 12 et 1cm^3 de potasse éthanolique 4 N sont chauffés 1 h. au bain-marie bouillant, puis, après addition d'eau, le mélange réactionnel est extrait au chlorure de méthylène.

Les données spectrales du produit obtenu sont identiques à celles du dérivé, 5, obtenu à partir de l'alchornéine. On a obtenu le racémique.

SYNTHESE DE L'ISOPROPYL-4 IMIDAZOLIDONE-2 5 A PARTIR DU VALINAMIDE

13 Valinamide

Du valinamide a été préparé au laboratoire à partir de la L(+) valine. Il présente les caractéristiques suivantes :

F 268-269° ; $[\alpha]_D$ + 26° (EtOH ; c = 1,3)

(littérature : F 268° ; $[\alpha]_D$ + 28°3 (OH_2))

Analyse : $C_5H_{12}N_2O$, 1/2 OH_2

calc.	%	C 48,22	H 9,75	N 22,5	O 18,81
tr.	%	48,41	10,46	19,81	21,92

Spectre IR : amide à 1680-1550cm^{-1}.

Spectre de RMN : 2 d (J=7Hz) à allure de t à 0,86 et 1,0 (gem-diméthyle) ; NH_2 mobile à 1,76 ; 1 m à 2,20 ($CH(CH_3)_2$) ; 1 d (J=4Hz) à 3,23 ($CH-NH_2$) ; 2 NH_2 à 6,30 et 7,0.

14 Méthyl-3 n-butyldiamine-1,2

415mg de valinamide sont dissous dans du chlorure de méthylène et réduits par une solution éthérée d'hydrure d'aluminium lithium. On obtient 103mg de méthyl-3 butyldiamine-1,2.

6 Isopropyl-4 imidazolidone-2 (S)

103mg de valinamine dilués dans 20cm^3 d'eau sont traités au phosgène que l'on fait barbotter 30 mn. La solution aqueuse est évaporée à sec. On obtient un mélange dont l'isopropyl-2 imidazolidone-2 est séparée par cristallisation dans un mélange de chlorure de méthylène/acétone.

On obtient un premier jet de 25mg. Le produit obtenu est purifié par sublimation. On obtient l'isomère optique du composé 6 obtenu par dégradation de l'alchornéine.

F 214° ; $[\alpha]_D$ - 22° (éthanol ; c = 0,71).

Spectre IR : C=O à 1690cm^{-1} très large.

Spectre de RMN : 2 d (J=6,5Hz) à 0,88 et 0,94 (les 2 méthyles de l'isopropyle) ; 1 m à 1,66 ($CH(CH_3)_2$) ; 1 m entre 3,05 et 3,7 (les 3 protons en 2 et 3) ; 1 m à 5,5 (les 2 NH).

Spectre de masse : M^+ = 128 ; pics à m/e 129 ; m/e 85 (pic de base).

DEGRADATION DE L' ISOALCHORNEINE

15 Isoalchornéine

Produit liquide : $[\alpha]_D$ = 0° (chloroforme, c = 1)

Spectre IR : C=N à 1670cm^{-1} ; double liaison C=C à 900cm^{-1} ; $NOCH_3$ à 2940, 2808, 1490, 1440, 1205 et 1060cm^{-1}.

Spectre de RMN : 2 m (J=1Hz) à 1,78 et 1,86 ; 2 ($\underline{CH_3}$-C=CH_2) ; 1 s à 3,80 ($NO\underline{CH_3}$) ; 2 systèmes ABX (6 protons) entre 2,86 et 4,73 ; 2 m à 4,80-4,96 et 4,96-5,11 (2 méthylènes exo).

Spectre de masse : M^+ = 221 (14%) ; pics à m/e 206 (17%, M-15) ; m/e 190 (66%, M-31) ; m/e 180 (14%, M-41) ; m/e 169 (13%) ; m/e 140 (41%) ; m/e 139 (29%) ; m/e 100 (22%) ; m/e 96 (37%) ; m/e 84 (22%) ; m/e 82 (15%) ; m/e 69 (pic de base).

16

400mg d'isoalchornéine, 5cm^3 d'iodure de méthyle, 5cm^3 de méthanol sont portés 3 h. à reflux. On obtient 660mg d'une huile jaune. On traite alors par 10cm^3 d'une solution méthanolique à 10% de méthanolate de sodium puis, après dilution dans l'eau, on extrait au chlorure de méthylène. Après évaporation, on obtient 400mg d'un mélange d'isoalchornéine et de produit 16.

Le mélange est dissous dans le benzène et chromatographié sur 12g d'alumine d'activité I.

Chromatographie

Solvants	Fractions	Poids	
Benzène	1	109mg	Isoalchornéine
Benzène	2	287mg	Composé 16

$[\alpha]_D$ - 47° (chloroforme, c = 0,96)

Spectre IR : C=O à 1720cm^{-1} (large) ; $H_2C=C$ à 1650 et 900cm^{-1}.

Spectre de RMN : 2 m à 1,74 et 1,84 (2 CH_3-C=CH_2) ; 1 s à 2,30 (NHCH_3) ; 2 systèmes ABC (6 protons) entre 3,0 et 4,0 ((CH-CH_2-N-CH_2-CH) ; 1 s à 3,80 (OCH_3) ; 1 m à 4,96 (méthylène 14) ; 2 m à 5,04 et 5,16 (méthylène 11).

Spectre de masse : M^+ = 253 ; pics à m/e 222 (M-31) et m/e 84 (pic de base) $(H_3C-\underset{\underset{CH_2}{\|}}{C}-CH=NH-CH_3)^+$

17 Méthylation selon Eschweiler-Clarke du composé 16

280mg du composé 16, 2cm^3 d'acide formique et 2cm^3 de formol sont porté 4 h. à reflux. Le mélange réactionnel est alors alcalinisé à l'ammoniaque, puis, après addition d'eau, extrait au chlorure de méthylène. Après évaporation sous pression réduite, on obtient 285mg du composé 17.

$[\alpha]_D$ - 95° (chloroforme, c = 0,39)

Spectre de RMN : 1 m à 1,75-1,80 (2 CH_3-C=CH_2) ; m entre 2,5 et 3,5 (6 protons (CH-CH_2-N-CH_2-CH) ; 1 s à 3,78 (OCH_3) ; 2 d m à 4,88-4,96 et 5,0-5,13 (2 méthylènes exo), 1 s à 2,30 (2 NCH_3).

Spectre de masse : M^+ 267 ; pic de base à m/e 98 :

$$\left[CH_2 = C(CH_3)-CH = N(CH_3)_2\right]^+$$

Spectre IR : bande C=O à 1720cm^{-1}.

18 Elimination d'Hofmann sur le dérivé 17

270mg du composé 17, 5cm^3 d'iodure de méthyle et 5cm^3 de méthanol sont portés 4 h. à reflux. Le mélange obtenu est évaporé à sec puis dissous dans le méthanol et filtré sur résine IRA 401/OH^-. L'éluat est tiré à sec sous pression réduite. On obtient le composé 18. α_D - 76° (chloroforme, c = 1,44).

Spectre UV : λ_{max} = 268nm ; ε = 26.000 (éthanol).

Spectre de RMN : m à 1,82 et 1,88 (2 méthyles sur double liaison) ; 1 système ABC entre 3,0 et 4,3 (N-CH_2-CH-N) ; 1 s à 3,80 (OCH_3) ; 1 m à 4,85 (1 CH_3-C=CH_2-) ; 2 d m à 5,08 et 5,18 (1 méthylène exo) ; un système AB (J=15Hz) à 5,54 et 6,93 (N-CH=CH-C).

4 Isopropényl-4 méthoxy-3 imidazolidone-2 (R)

65mg du composé 20 sont traités à froid par 5cm^3 d'une solution aqueuse à 20% d'acide sulfurique. Après 12 h., le milieu réactionnel est extrait au chlorure de méthylène et l'on obtient, après évaporation sous pression réduite, 24mg d'un composé identique au composé 4.

Ce composé n'a pu être obtenu avec un degré de pureté suffisant pour la mesure du pouvoir rotatoire.

6 · Isopropyl-4 imidazolidone-2 (R)

40mg du composé 4 obtenu à partir de l'isoalchornéine et 5cm^3 d'éthylamine sont agités 2 h. avec quelques morceaux de lithium. Après extraction et évaporation à sec, on obtient 23mg d'un mélange, qui, par cristallisation dans l'acétone en présence d'un petit peu de chlorure de méthylène, fournit le composé 6, F 212°, $[\alpha]_D$ + 22° (éthanol, c = 0,6), ayant les mêmes caractéristiques que celui obtenu par dégradation de l'alchornéine.

19 Hydrogénation de l'isoalchornéine

126mg d'isoalchornéine dissous dans 10cm^3 d'éthanol sont hydrogénés sous agitation en présence de 90mg de charbon palladié à 10%. Après filtration et évaporation de l'éthanol sous pression réduite, le résidu est chromatographié sur 4g d'alumine neutre d'activité III.

Chromatographie

Solvants	Fractions	Poids	
Benzène	1	35mg	mélange
Chlorure de méthylène	2	41mg	mélange
Chlorure de méthylène/ méthanol 95/5	3	50mg	composé 19

Le dérivé 19 obtenu est liquide ; $[\alpha]_D \pm 0°$

Spectre de RMN : 2 d (J=7Hz) à 0,88 et 0,96 (2 gem diméthyles) ; 1 m à 1,73 (2 $\underline{CH}(CH_3)_2$) ; 1 m vers 3,20 (2 CH-$\underline{CH_2}$-N) ; 1 m à 3,70 (2 $\underline{CH}$-CH_2) ; 1 NH échangeable par deutériation à 6,40.

Spectre de masse : M^+ = 195 (3%) ; pics à m/e 180 (1%, M-15); m/e 166 (21%, M-29) ; m/e 152 (pic de base, M-43).

CONCLUSION

Ce travail a permis de déterminer la structure de deux nouveaux alcaloïdes, l'alchornéine, 1, et l'isoalchornéine, 15, extraits et isolés d'Euphorbiacées du genre Alchornea, l'Alchornea floribunda et l'Alchornea hirtella.

Ces structures, déterminées grâce aux techniques physico-chimiques, ont été confirmées par dégradation et synthèse partielle.

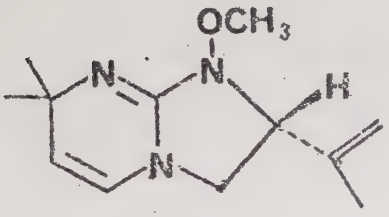
La synthèse de l'isopropyl-4 imidazolidone-2 (S), 6, à partir du valinamide (S), 13, a permis d'établir la configuration absolue de ces deux produits.

Ces alcaloïdes, constitués par l'union de deux isoprénoïdes et d'une guanidine, sont à rapprocher de ceux isolés de l'Alchornea javanensis par HART, JOHNS et LAMBERTON (11) : l'alchornine, 20, l'alchornidine, 21, la N_1,N_1-dispenténylguanidine, 22, et la N_1,N_2,N_3-triisopenténylguanidine, constitués également par l'union de deux ou trois unités isopréniques et d'une guanidine.

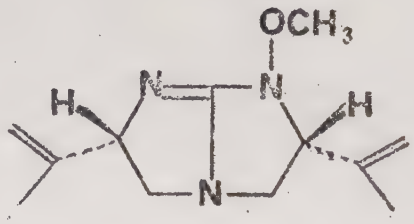
Enfin, tout dernièrement, nous avons isolé des alcaloïdes totaux des feuilles de l'Alchornea floribunda le produit 24 qui pourrait être un précurseur biogénétique de l'alchornéine ou de l'isoalchornéine, la transformation d'urées en guanidines ayant déjà été constatée (31).

L'extraction des alcaloïdes des Alchornea conduit à des mélanges très complexes desquels nous pouvons espérer isoler d'autres alcaloïdes du même type.

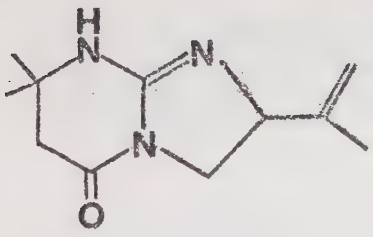
Ces alcaloïdes guanidiniques apparaissent dans différentes familles botaniques. Citons l'arénaine, 25, isolée du Plantago arenaine (32), la chaksine, 26, isolée du Cassia absus (33), la léonurine, 27, isolée du Leonurus sibiricus (34), la ptérogynine, 22, identique à l'une des guanidines extraites de l'Alchornea javanensis, et la ptérogynidine, 28, isolées du Pterogyne nitens (35).



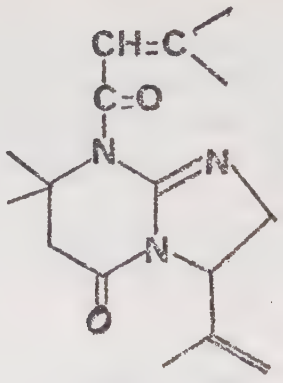
1 Alchornéine



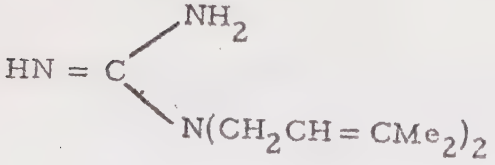
15 Isoalchornéine



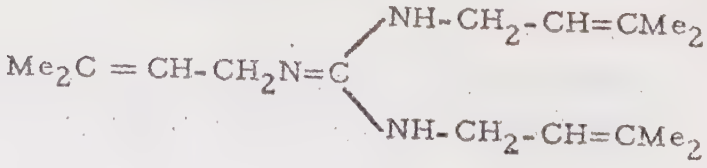
20 Alchornine



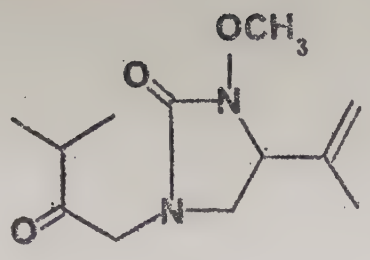
21 Alchornidine



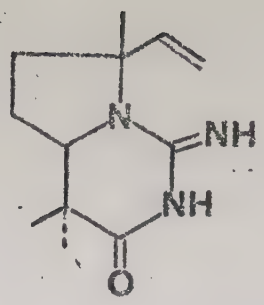
22 N_1, N_1-diisopenténylguanidine



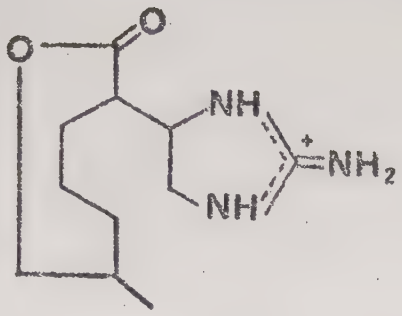
23 N_1, N_2, N_3-triisopenténylguanidine



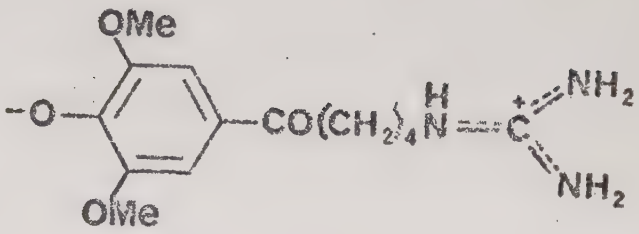
24



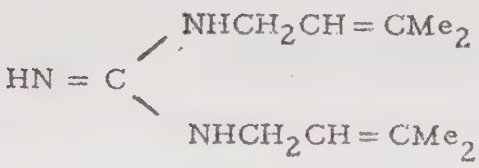
25 Arénaine



26 Chaksine



27 Léonurine



28 Ptérogynidine

BIBLIOGRAPHIE

1 R. HEGNAUER, Chemotaxonomie de Pflanzen, Band 4, p. 121 à 124 et 135 à 138.

2 A. BOUQUET, Thèse en Pharmacie, Paris 1970.

3 Rapport d'activité de l'O.R.S.T.O.M., Brazzaville 1970.

4 J. HUTCHINSON et J.M. DALZIEL, Flora of West Tropical Africa, London, 1931, 1, 303.

5 E. de WILDEMAN, Congo, 1920, 1, 534.

6 RAYMOND-HAMET, Rev. intern. Bot. appl. et agric. trop. 1952, 32, 427.

7 RAYMOND-HAMET, C. R. Acad. Sci. Soc. biol., 1952, 146, 1672.

8 F. KHUONG-HUU, S.P. LE FORESTIER, G. MAILLARD et R. GOUTAREL, C.R. Acad. Sci. Paris, 1970, série C, 270, 2070.

9 R. PARIS et R. GOUTAREL, Ann. pharm. Fr., 1958, 16, 15.

10 RAYMOND-HAMET et R. GOUTAREL, C. R. Acad. Sci. Paris, 1955, 261, 3223.

11 N.K. HART, S.R. JOHNS, J.A. LAMBERTON, Chem. Commun., 1969, p. 1484.

12 J. FABIAN, M. LEGRAND et P. POIRIER, Bull. Soc. chim. Fr., 1956, 23, 1499.

13 E. LIEBER, D.R. LEVERING et L.J. PATTERSON, Anal. Chem., 1951, 23, 1594.

14 M. DAVIES et N.A. SPIERS, J. chem. Soc., 1959, p. 3971.

15 S. STERNHELL, Quart. Rev., 1969, 23, 236.

16 M. CESARIO et J. GUILHEM, Communication personnelle.

17 M. KARPLUS, J. amer. chem. Soc., 1963, 85, 2870.

18 F. PELLERIN, Bull. Soc. chim. Fr., 1959, p. 283.

19 P.A.S. SMITH, Open-chain nitrogen Compounds, 1965, vol. 1, p. 278 (New-York).

20 J.G. ROBERTS, J. chem. Soc., 1964, p. 176.

21 H. DECKER et P. BECKER, Ann. Chem., 1913, 395, 362.

22 G. OPITZ, M. HELLMANN et H.W. SHUBERT, Ann., 1959, 623, 112.

N.J. LEONARD et J.A. ADAMCIK, J. amer. chem. Soc., 1959, 81, 595.

23 T. CURTIUS, Ber., 1890, 23, 3023.

P.A.S. SMITH, Org. Reactions, 1946, 3, 337.

4 H. FEUER, B.F. VINCENT et R.S. BARTLETT, J. org. Chem., 1965, 30, 2877.

H. FEUER et D.M. BRAUNSTEIN, J. org. Chem., 1969, 34, 1817.

5 T.S. BRUICE et J.J. BRUNO, J. amer. chem. Soc., 1961, 83, 3494.

6 M. PRZYBLSKA et L. MARION, Canad. J. Chem., 1961, 39, 2124.

27 S.A. HARRIS, D.E. WOLF, R. MOZINGO, G.E. ARTH, R.C. ANDERSON, N.R. EASTON, D. HEYL, A.N. WILSON et K. FOLKERS, J. amer. chem. Soc., 1944, 66, 1756 ; ibid., 1945, 67, 2096, 2100.

28 W. ESCHWEILER, Ber., 1905, 38, 880.

H.T. CLARKE, H.B. GILLEPSIE et S.Z. WEISSHAUS, J. amer. chem. Soc., 1933, 55, 4571.

M.L. MOORE, Org. Reactions, 1949, 5, 301.

29 A.W. HOFMANN, Ber., 1881, 14, 494, 659.

J. H. BREWSTER et E.L. ELIEL, Org. Reactions, 1953, 7, 137.

30 P. LASZLO et P.v.R. SCHEYER, Bull. Soc. chim. Fr., 1964, p. 87.

31 P. BERNFELD, Biogenesis of natural Compounds, 1963, p. 52, Pergamon Press, Oxford, London, New-York, Paris.

32 M. KOCH, M. PLAT, E. WENKERT, Communication personnelle.

33 L.R. FOWLER, Z. VALENTA et K. WIESNER, Chem. & Ind., 1962, p. 95 (London)

34 S. SUGIURA, S. INOUE, Y. HAYASHI, Y. KISHI et T. GOTO, Tetrahedron, 1969, 25, 5155.

35 R.A. CORRAL, O.O. ORAZI et M.F. PETRUCCELLI, Experientia, 1969, 25, 1020 ; Chem. Comm., 1970, p. 556.